

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H. P. Wolff)

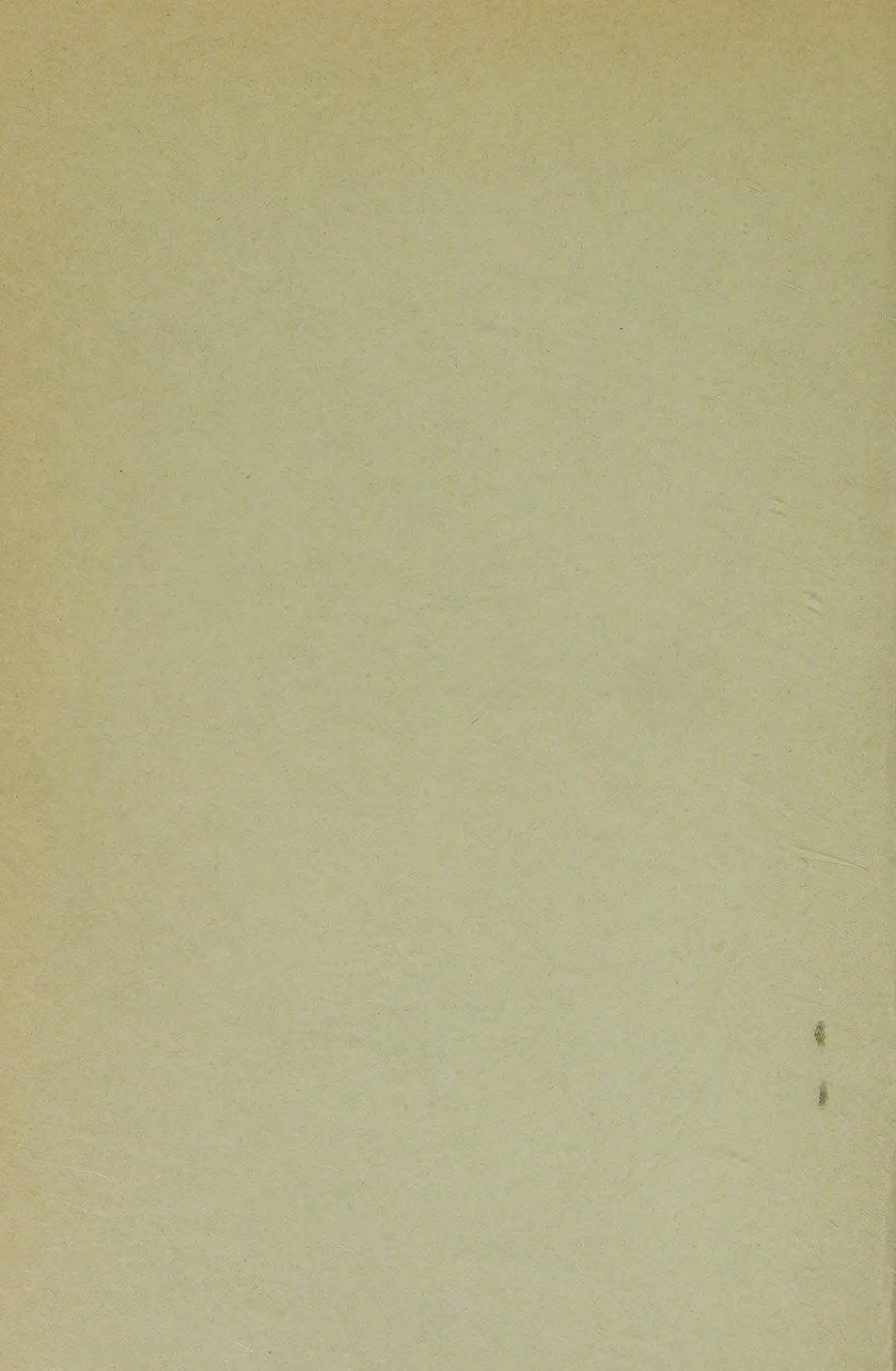
**Bestimmung intrathrombozytärer Enzymaktivitäten
des Kohlehydratstoffwechsels
bei Thrombozytopathien mit Hilfe
des modifizierten Plasmasubstraktionsverfahrens**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Christoph Weber
aus Worms

Mainz, 1976



Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof. Dr. H. P. Wolff)

**Bestimmung intrathrombozytärer Enzymaktivitäten
des Kohlehydratstoffwechsels
bei Thrombozytopathien mit Hilfe
des modifizierten Plasmasubstraktionsverfahrens**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Christoph Weber
aus Worms

Mainz, 1976

I. Zielsetzung

II. Aufgabe der Versuchsreihe

III. Aufbau und Durchführung des Versuchs

IV. Ergebnisse der Messungen

V. Statistische Auswertung

Fachbereichsdekan:

Prof. Dr. E. Straub

1. Gutachter:

Prof. Dr. W. Ohler

2. Gutachter:

Prof. Dr. J. Fischer



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis.

	<u>Seite</u>
I. Einleitung.	1
II. Auswahl der Versuchspersonen.	4
III. Aufbereitung der Thrombozyten und Thrombozytolyse.	5
IV. Bestimmung der Enzymaktivitäten.	8
V. Statistische Untersuchungen	10
VI. Ergebnisse.	12
VII. Diskussion der Ergebnisse.	14
VIII. Zusammenfassung.	21
Tabellenanhang.	23
Literaturverzeichnis.	28
Lebenslauf.	30

1

I. Einleitung

II. Allgemeines zur Geschichte

III. Entwicklung der Wissenschaft
und Theorie

IV. Darstellung der Ergebnisse

V. Statistische Zusammenfassung

VI. Ergebnisse

VII. Zusammenfassung der Ergebnisse

VIII. Literaturverzeichnis

Neuauflage

Verlagsgesellschaft

Leipzig

I. Einleitung.

Unter den thrombozytär bedingten Hämostasestörungen sind die Thrombozytopathien durch eine Funktionsstörung der Blutplättchen gekennzeichnet. Dabei kann es sich entweder um angeborene Leiden oder um erworbene Störungen handeln. Die Zahl der Plättchen ist bei den Erkrankungen in der Regel normal, kann in manchen Fällen gelegentlich auch mäßig vermindert sein.

In der letzten Zeit setzt sich in der Literatur (OHLER, W. G. A. 1975 (11), SCHÄFER, G. LANDBECK, K. FISCHER 1960 (18) immer mehr folgende Grobeinteilung durch:

I. Angeborene Thrombozytopathien

II. Erworbene Thrombozytopathien

Zu der mit I bezeichneten Gruppe zählt man folgende umschriebene Krankheitsbilder:

1. Die Thrombasthenie GLANZMANN - NÄGELI
2. Die VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrome
3. Die makrothrombozytäre Thrombopathie
(Dystrophie thrombozytaire hemorrhagipare
SOULIER - BERNARD)
4. Die polyphyle Reifungsstörung vom Typ
MAY - HEGGLIN

Die Grundlage der Funktionsstörungen der unter II. genannten Thrombozytopathien stellen bestimmte Grundkrankheiten oder medikamentös induzierte Pathomechanismen dar. Beispielsweise wird eine Thrombozytenfaktor - 3 - Freisetzungsstörung, die eine erhöhte osmotische Resistenz der Plättchen bewirkt, diskutiert. (SCHÄFER, G. LANDBECK, K. FISCHER 1960 (18), OHLER, W. G. A. 1975 (11)). Auf Grund dieser Überlegungen können thrombozytäre Störungen bei Urämie, Morbus Wal-

1. Einleitung

Der Zweck dieses Berichtes besteht darin, die Ergebnisse der Untersuchungen über die Wirkung des Lichtes auf die Entwicklung der Pflanzen zu veröffentlichen. Die Untersuchungen wurden in der Zeit vom 1. April bis zum 1. Oktober 1924 durchgeführt. Die Pflanzen wurden in einer Kastenkultur aufgestellt. Die Lichtintensität wurde durch eine Lampe von 100 Watt erzeugt. Die Temperatur wurde durch eine Heizung auf 20°C gehalten. Die Luftfeuchtigkeit wurde durch eine Wasserschale auf 60% gehalten. Die Pflanzen wurden in einer Kastenkultur aufgestellt. Die Lichtintensität wurde durch eine Lampe von 100 Watt erzeugt. Die Temperatur wurde durch eine Heizung auf 20°C gehalten. Die Luftfeuchtigkeit wurde durch eine Wasserschale auf 60% gehalten.

Die Pflanzen wurden in einer Kastenkultur aufgestellt. Die Lichtintensität wurde durch eine Lampe von 100 Watt erzeugt. Die Temperatur wurde durch eine Heizung auf 20°C gehalten. Die Luftfeuchtigkeit wurde durch eine Wasserschale auf 60% gehalten. Die Pflanzen wurden in einer Kastenkultur aufgestellt. Die Lichtintensität wurde durch eine Lampe von 100 Watt erzeugt. Die Temperatur wurde durch eine Heizung auf 20°C gehalten. Die Luftfeuchtigkeit wurde durch eine Wasserschale auf 60% gehalten.

2. Methodik

Die Pflanzen wurden in einer Kastenkultur aufgestellt. Die Lichtintensität wurde durch eine Lampe von 100 Watt erzeugt. Die Temperatur wurde durch eine Heizung auf 20°C gehalten. Die Luftfeuchtigkeit wurde durch eine Wasserschale auf 60% gehalten.

1. Die Pflanzen wurden in einer Kastenkultur aufgestellt.
2. Die Lichtintensität wurde durch eine Lampe von 100 Watt erzeugt.
3. Die Temperatur wurde durch eine Heizung auf 20°C gehalten.
4. Die Luftfeuchtigkeit wurde durch eine Wasserschale auf 60% gehalten.

Die Pflanzen wurden in einer Kastenkultur aufgestellt. Die Lichtintensität wurde durch eine Lampe von 100 Watt erzeugt. Die Temperatur wurde durch eine Heizung auf 20°C gehalten. Die Luftfeuchtigkeit wurde durch eine Wasserschale auf 60% gehalten.

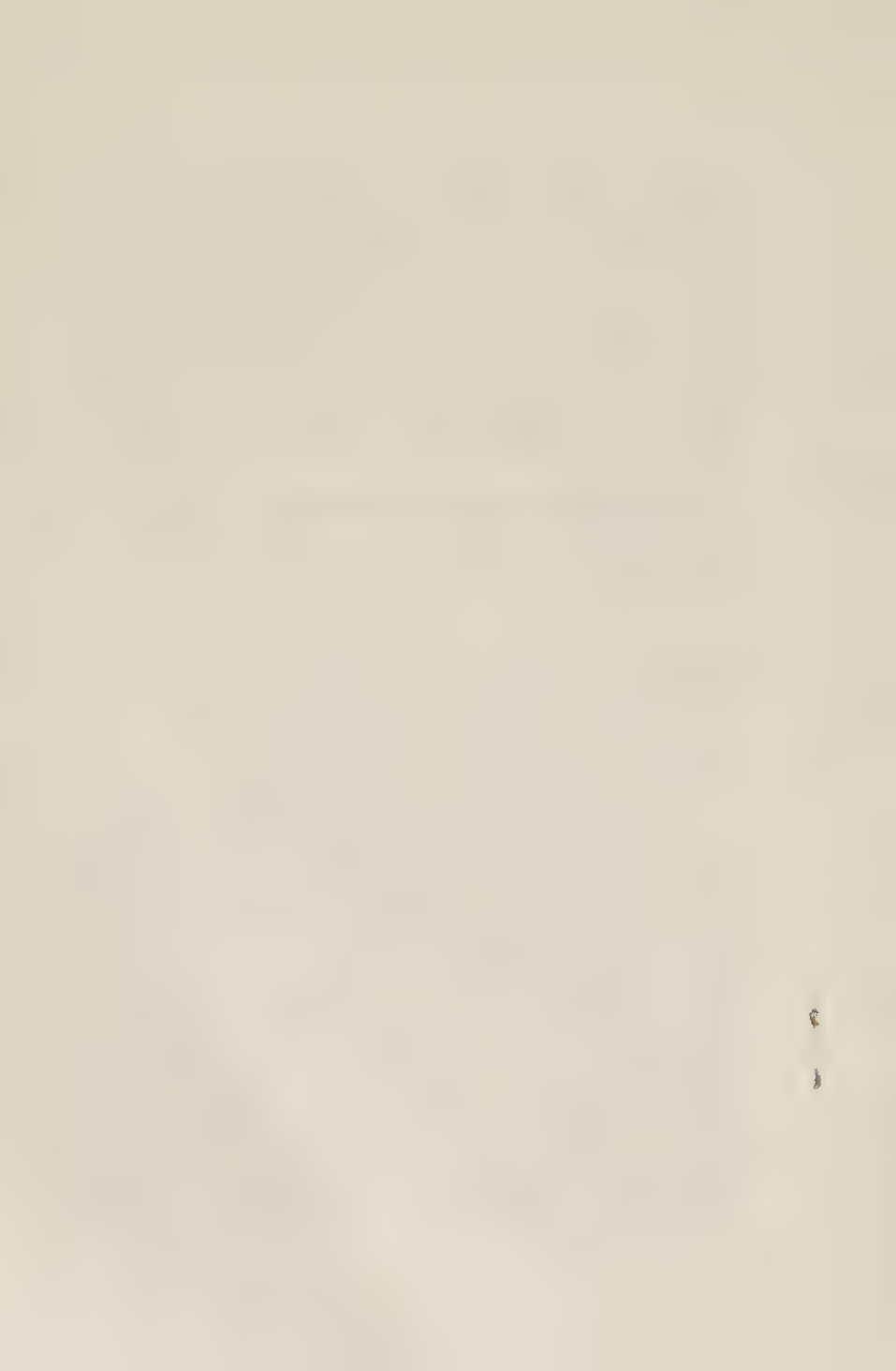
Die Pflanzen wurden in einer Kastenkultur aufgestellt. Die Lichtintensität wurde durch eine Lampe von 100 Watt erzeugt. Die Temperatur wurde durch eine Heizung auf 20°C gehalten. Die Luftfeuchtigkeit wurde durch eine Wasserschale auf 60% gehalten. Die Pflanzen wurden in einer Kastenkultur aufgestellt. Die Lichtintensität wurde durch eine Lampe von 100 Watt erzeugt. Die Temperatur wurde durch eine Heizung auf 20°C gehalten. Die Luftfeuchtigkeit wurde durch eine Wasserschale auf 60% gehalten.

denström, Lupus erythematodes, Lebererkrankungen, perniciöse Anämie und einigen Infektionskrankheiten erklärt werden. Zu Medikamenten, die eine Thrombozytenfunktionsstörung induzieren können, gehören insbesondere Acetylsalicylsäure und einige ihrer Derivate, Sulfinpyrazon und Phenylbutazon. Der Pharmakomechanismus, der hier eine Verminderung der Aggregationsneigung bewirkt, soll über einen Plasmakfaktor laufen (OHLER, W. G. A. 1975 (11)). Die Diskussion hierüber ist aber noch nicht abgeschlossen.

Im Vordergrund bei dem VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom steht der Nachweis einer verlängerten Blutungszeit bei ungestörter Retraktion und normaler Thrombozytenzahl. Häufig wird ein Faktor VIII - oder Faktor IX - Mangel, in seltenen Fällen auch ein Defizit beider Faktoren beim gleichen Patienten gefunden. Eine einheitliche Funktionsstörung der Thrombozyten konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

(SCHÄFER, G. LANDBECK, K. FISCHER 1960 (18), R. MARX, G. JEAN 1964 (9), OHLER, W. G. A. 1975 (11)).

Die Diagnose der Thrombasthenie GLANZMANN - NAEGELI wird wahrscheinlich, wenn bei normaler Thrombozytenzahl eine verlängerte Blutungszeit und eine gestörte Retraktion beobachtet werden kann. Die Thrombozytenadhäsivität und -aggregation sind in der Regel gestört. Die Gesamtplättchenzahl im peripheren Blut kann leicht vermindert sein (SCHÄFER, G. LANDBECK, K. FISCHER (18), H. D. WALLER, R. GROSS 1964 (19), OHLER W. G. A. 1975 (11)). Bei manchen Patienten wird ein verminderter ATP - Gehalt in den Plättchen gefunden, wobei oftmals eine Aktivitätsminderung der intrathrombozytären Glycerinaldehyd - 3 - Phosphatdehydrogenase (GAPDH) und der Pyruvatkinase nachge-

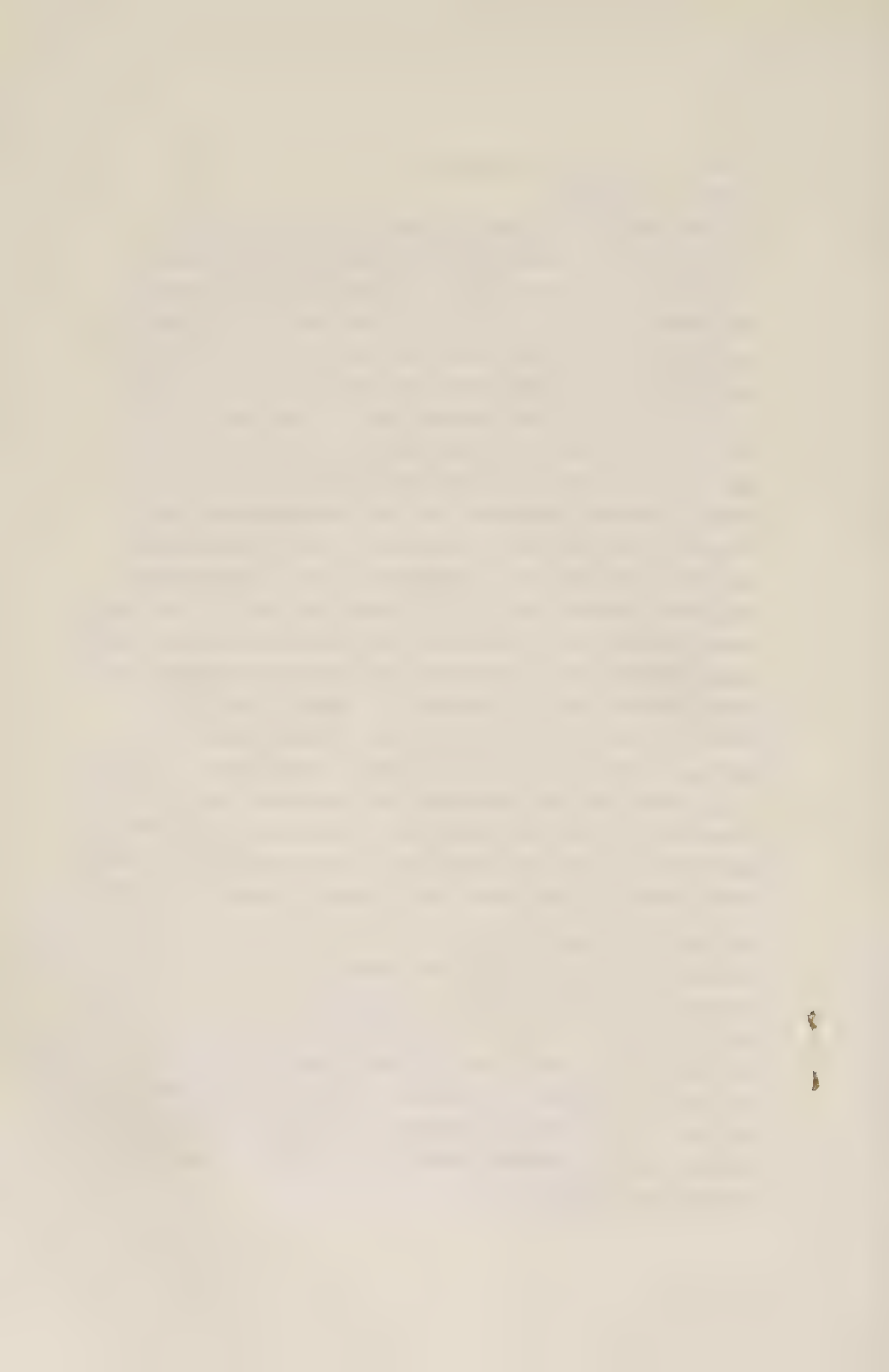


wiesen wird (H. D. WALLER, R. GROSS 1964 (19), K. BLUM 1967 (2)).

Die makrothrombozytäre Thrombopathie (Dystrophie thrombozytaire hemorrhagipare SOULIER - BERNARD) zeichnet sich durch eine verlängerte Blutungszeit bei normaler oder nur leicht verminderter Thrombozytenzahl und ungestörter Retraktion aus. Die Stoffwechselaktivität der Riesenthrombozyten ist in Bezug auf die Zellzahl erhöht (H. D. WALLER, R. GROSS 1964 (19), OHLER W. G. A. 1975 (11)).

Bei der polyphylen Reifungsstörung der Thrombozyten (MAY - HEGGLIN Syndrom) ist die Blutungszeit verlängert, und die Kapillarproben fallen pathologisch aus, die Retraktion ist gestört. Die Thrombozytenzahl kann normal sein, in vielen Fällen ist sie aber soweit vermindert, daß sich differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber einer Thrombozytopenie ergeben können (H. D. WALLER, R. GROSS 1964 (19), OHLER, W. G. A. 1975 (11)). Von HEGGLIN wurde die Reifungsstörung als Enzymopathie bezeichnet. Zwar liegt nämlich eine Erhöhung der intrathrombozytären Enzymaktivitäten auf die Thrombozytenzahl bezogen vor, doch ergibt sich im Bezug zum Zellvolumen eine gegenüber normalen Plättchen verminderte Enzymaktivität.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Frage nachgegangen, ob bei den dem Gerinnungslabor der I. Medizinischen Universitätsklinik Mainz bekannten Patienten mit einer Thrombozytenfunktionsstörung eine Minderung der intrathrombozytären Enzymaktivität des energieliefernden Kohlehydratstoffwechsels nachweisbar sei. Gleichzeitig wurden in Parallelversuchen zu dieser Arbeit Thrombozytenfunktionsteste bei den Patienten ausgeführt.



II. Auswahl der Versuchspersonen.

Bei den ausgewählten Patienten handelt es sich um Personen, die auf Grund einer Gerinnungsanalyse wegen einer Thrombozytopathie im Gerinnungslabor der ersten Medizinischen Universitätsklinik Mainz aktenkundlich erfaßt waren. Die letzte Untersuchung, die zu dieser Diagnose geführt hatte, sollte nicht vor 1969, also nicht weiter als vier Jahre zurückliegen. Mittels einer Durchsicht von Gerinnungsanalysen aus diesem Zeitraum wurden 30 betroffene Personen erfaßt. Diese wurden angeschrieben und in der Zeit vom 15. April 1973 bis 30. Juni 1973 zu einer ambulanten Untersuchung einbestellt. Von den 30 angeschriebenen Personen fanden sich 15 im oben genannten Zeitraum zur Untersuchung im Gerinnungslabor ein. Die Untersuchung, die zur Diagnose einer Thrombozytopathie führte, hatte bei den 15 erschienenen Patienten folgende pathologische Befunde geliefert:

In elf Fällen hatte sich eine pathologisch verlängerte Blutungszeit feststellen lassen.

In jeweils zwölf Fällen war ein pathologischer Kochsalztoleranztest sowie eine pathologische partielle Thromboplastinzeit gefunden worden.

In jeweils neun Fällen hatten pathologische Abweichungen in der Rekalzifizierungszeit und im Thrombelastogramm vorgelegen. Eine gestörte Retraktion wurde in fünf Fällen gefunden.

In jeweils drei Fällen hatte ein Faktor VIII - Mangel nachgewiesen werden können.

Die Thrombozytenzahl im peripheren Blut hatte in zwei Fällen weniger als $150\,000 / \text{mm}^3$ betragen.

Zur Gegenüberstellung diesem Krankheitskollektiv und zum Vergleich mit Normalwerten anderer Autoren diente ein Personenkollektiv, das sich aus klinisch Gesunden, zum größten Teil Studentinnen und Studenten im Alter von 20 - 30 Jahren, zusammensetzte. Die Versuche wurden im Zeitraum Januar - März 1973 durchgeführt.

Im Hinblick auf einen Vergleich mit Ergebnissen von Thrombozytenfunktionstesten wurden alle Versuche vollkommen synchron durchgeführt, d. h. Untersuchung desselben Blutes einer Person zur gleichen Zeit. Grundsätzlich wurde sofort nach der Entnahme von 50 ml Venenblut mit der Bearbeitung desselben begonnen.

III. Aufbereitung der Thrombozyten und Thrombozytolyse.

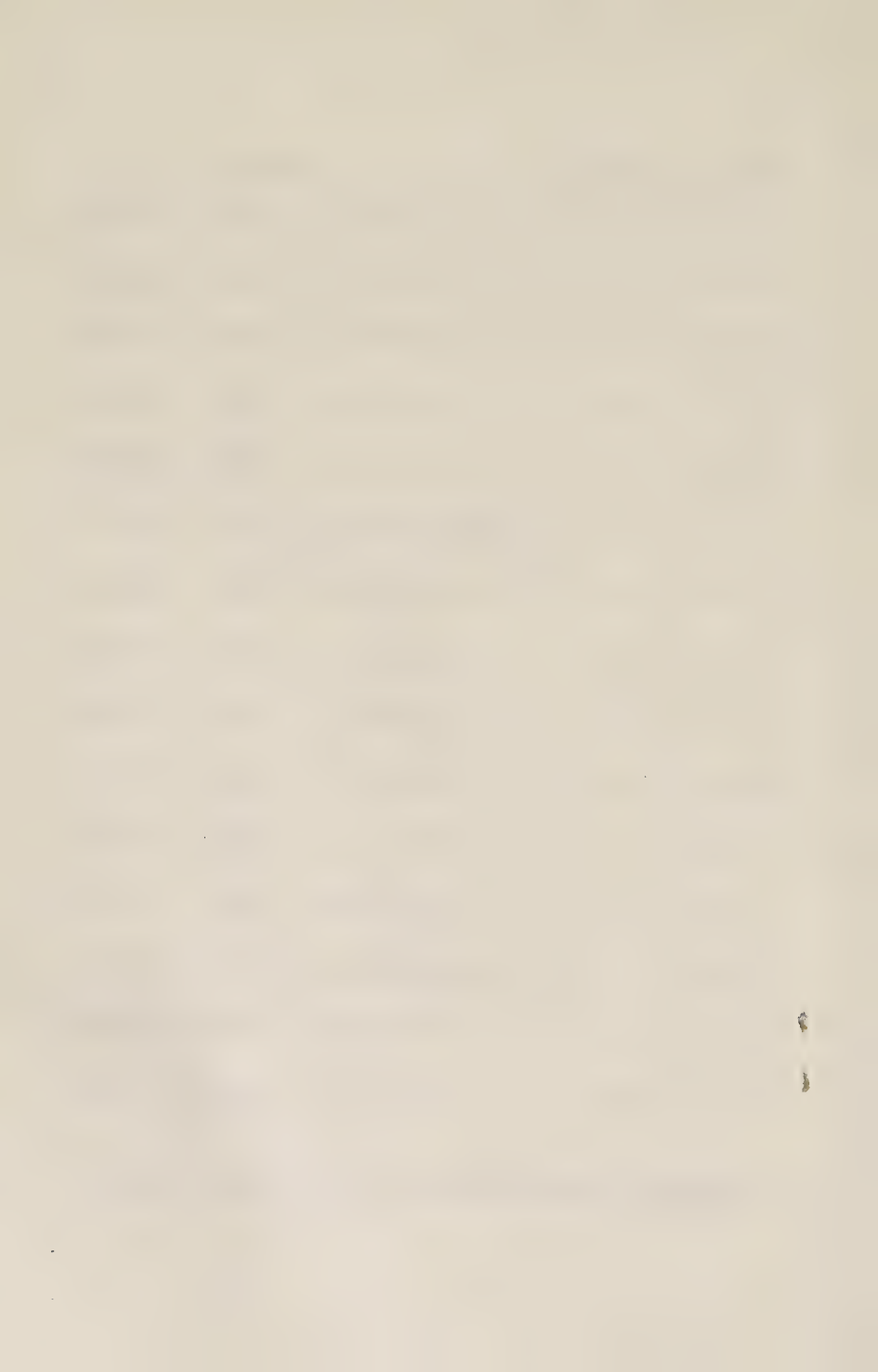
Als Grundlage für die Aufbereitung der Thrombozyten diente die von OHLER angegebene Methode. Bei der Thrombozytolyse wurde ebenfalls nach der Methode OHLER jedoch in der Modifikation nach KEHR vorgegangen (OHLER, W. G. A. 1968 (10), KEHR, S. 1973 (6)). Unter Berücksichtigung der Untersuchung der Thrombozytenfunktionstests wurde durch Punktion der Kubitalvene auch die zur Bestimmung der intrathrombozytären Enzymaktivitäten benötigte Blutmenge entnommen und sofort mit der Aufbereitung begonnen. Dabei wurde im Einzelnen wie folgt verfahren:

- 1.) Entnahme von 20 ml 1 : 10 - Zitratblut in Kunststoffeinmalspritze. Überführen des Blutes in Kunststoffzentrifugationsröhrchen unter Vermeidung von Blasenbildung.



NN.	Geschl.	Diagnose
D. B.	m	V. - Willebrand - Jürgens - Syndrom
B. H.	m	V. - Willebrand - Jürgens - Syndrom
R. S.	f	V. - Willebrand - Jürgens - Syndrom
O. P.	m	V. - Willebrand - Jürgens - Syndrom
H. H.	f	V. - Willebrand - Jürgens - Syndrom
K. P.	m	Thrombasthenie Glanzmann - Naegeli
E. S.	f	V. - Willebrand - Jürgens - Syndrom
G. B.	m	V. - Willebrand - Jürgens - Syndrom
W. B.	m	V. - Willebrand - Jürgens - Syndrom
W. J.	m	V. - Willebrand - Jürgens - Syndrom
A. S.	f	V. - Willebrand - Jürgens - Syndrom
A. P.	m	V. - Willebrand - Jürgens - Syndrom
M. K.	f	Thrombasthenie Glanzmann - Naegeli
W. P.	m	V. - Willebrand - Jürgens - Syndrom
H. T.	m	V. - Willebrand - Jürgens - Syndrom

Tabelle 1: Untersuchte Patienten und deren Diagnose.

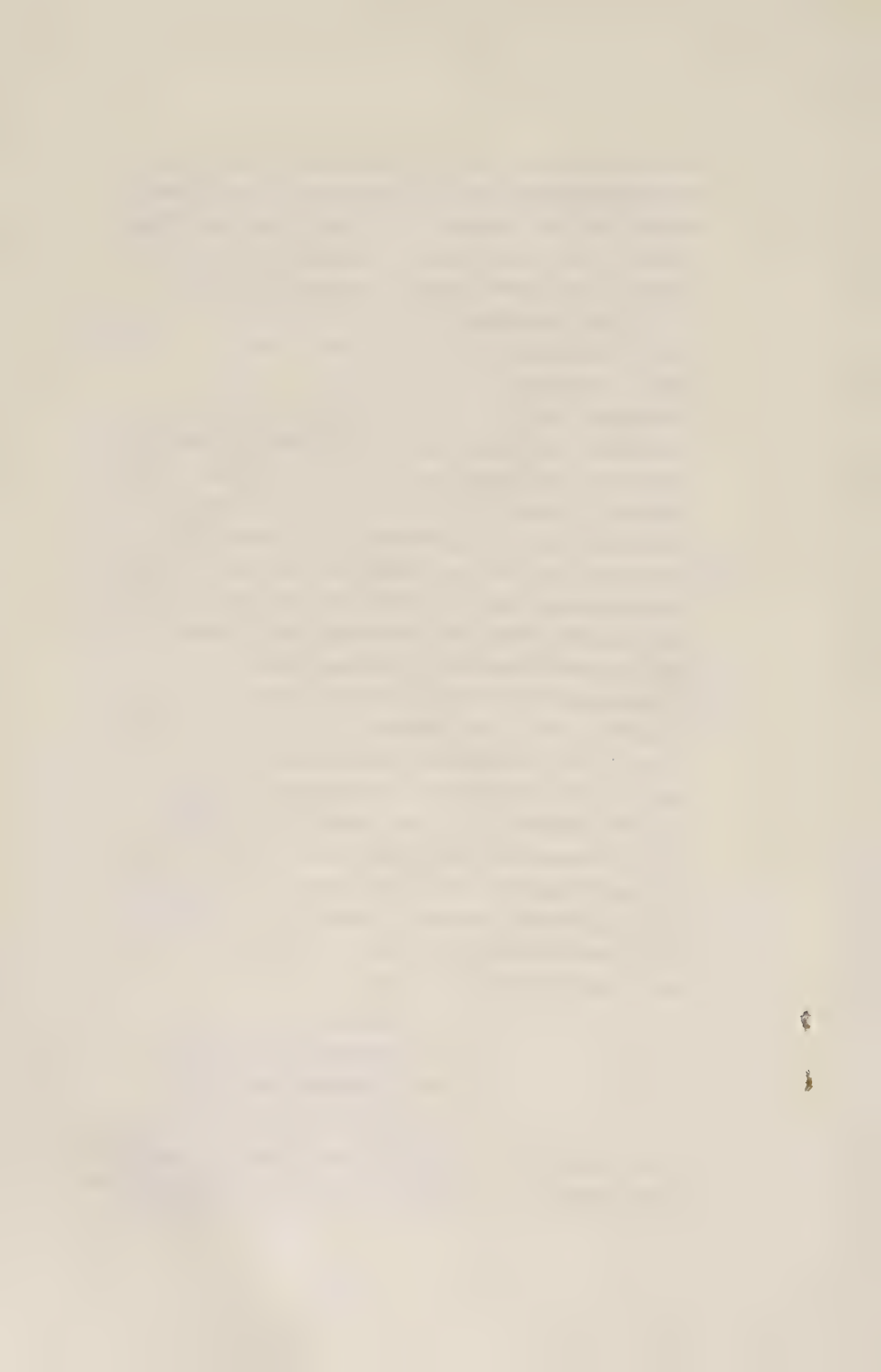


- 2.) Zentrifugation auf 1000 Upm über fünf Minuten zur Sedimentation von Erythrozyten und Leukozyten und Gewinnung einer ausreichenden Menge (mindestens 5 ml) thrombozytenreichen Plasmas (TRP). Die Zentrifugation wurde hierzu ca. 2 - 3 mal wiederholt.
- 3.) Vorsichtige Abheberung des TRP jeweils mit einer 1 ml - Pipette.
- 4.) Reinigung des TRP von nach der Abheberung verbliebenen Erythro- und Leukozyten. Hierzu 2 - 3 malige Zentrifugation bei 1000 Upm über fünf Minuten, danach Abnehmen des thrombozytenreichen Überstandes und Verwerfung des Bodensatzes.
- 5.) Entnahme von TRP und Aufbereitung zur Thrombozytenzählung nach der Methode FEISSLY - LÜDIN.
- 6.) Teilung des TRP zur Gewinnung von Thrombolystat und thrombozytenfreiem Plasma (TFP).
- 7.) Thrombozytolyseansatz. Hier wurde in der Modifikation nach KEHR (KEHR, S. 1973 (6)) vorgegangen. Zur Thrombozytolyse wurde an Stelle der von OHLER verwendeten gesättigten Digitoninlösung (OHLER, W. G. A. 1968 (10)) 4%iges Triton X₁₀₀ eingesetzt. Dadurch wird die einstündige Inkubationszeit bei 4° Celsius im Kühlschrank auf 10 Minuten gesenkt, wobei das Thrombolystat in einem Eisbad verbleibt.

Der Ansatz setzte sich wie folgt zusammen:

2.0 ml Plasma
1.0 ml bidestilliertes Wasser
0.7 ml Triäthanolaminpuffer, pH = 7.5
0.3 ml Triton X₁₀₀, 4%ig

- 8.) Zweimalige Zentrifugation der anderen Hälfte bei 3500 Upm über 15 Minuten zur Gewinnung von TFP.



Kontrollansatz wie bei TRP.

- 9.) Inkubation der jeweiligen Ansätze im Eiswasserbad für 10 Minuten zur Zytolyse.
- 10.) Zentrifugation bei 3500 Upm über 15 Minuten zur Entfernung des Thrombozytenstromas.
- 11.) Messung der Enzymaktivitäten im TRP und TFP.

IV. Bestimmung der Enzymaktivitäten.

Die Enzymaktivitäten wurden als sogenannte "Nicotinamid - adenin - dinucleotid - abhängige Reaktionen (BERGMEYER, H. U. 1962 (1)) photometrisch mit dem Gerät "EPPENDORF" bei 366 mμ Wellenlänge in einem auf 25° Celsius temperierten Küvettenhalter und einem pH - Wert von 7.5 gemessen. Im "fliegenden Start" wurden jeweils Extinktionsänderungen von 0.025 oder 0.050 abgestoppt. Die zu den Tests benutzten Enzyme oder Substrate waren Präparate der Firma Boehringer, Mannheim. Im einzelnen wurden folgende Enzyme mit den von OHLER angegebenen Testansätzen in ihren Aktivitäten gemessen (OHLER, W. G. A. 1968 (10)):

- 1.) Glycerinaldehyd - 3 - Phosphatdehydrogenase (GAPDH)
- 2.) Laktatdehydrogenase (LDH)
- 3.) Pyruvatkinase (PK)
- 4.) 3 - Phosphoglycerat - Kinase (PGK)
- 5.) Glucose - 6 - Phosphatdehydrogenase (G - 6 - PDH)
- 6.) 6 - Phosphoglukonat - Dehydrogenase (6 - PGDH)

Die Durchführung der Messungen erfolgte in der Reihenfolge GAPDH, LDH, PK, PGK, G - 6 - PDH und 6 - PGDH. Jede Messung wurde doppelt ausgeführt. Nach jeder Messung erfolgte jeweils eine viermalige kräftige Spülung der Meßküvetten erst unter fließendem Leitungs-



- 20 ml
1 : 10 Zitratblut
- 2 - 3 maliges Zen-
trifugieren bei
1000 Upm über 5 Min.
- Abheberung des TRP
- Rezentrifugieren
bei 1000 Upm über
5 Minuten
- Abheberung zur Plätt-
chenzählung
- Teilung des TRP
- | | |
|--|---|
| Thrombolyseansatz zur
Freisetzung intrathrom-
bozytärer Enzyme | Gewinnung von TFP durch
Zentrifugation bei 3500 Upm
über 15 Minuten |
|--|---|
- Über 10 Minuten Inkuba-
tion in Eiswasserbad
- Stromaentfernung durch
Zentrifugation
- Messung der Aktivität
im TRP und TFP
- Subtraktion der Aktivi-
tät des TFP von der des
TRP und Bezug auf Throm-
bozytenzahl.

Tabelle 2: Versuchsanordnung zur Bestimmung intra-
thrombozytärer Enzymaktivitäten mit dem
Plasmasubstraktionsverfahren (OHLER,
W. G. A. 1968 (10), 1968 (12)).



wasser und anschließend unter destilliertem Wasser. Unter Berücksichtigung der Paralleluntersuchungen über Thrombozytenfunktionsstörungen wurde bei beiden Untersuchungen das thrombozytenreiche Plasma mit silikonisierten 1 ml - Glaspipetten abgehebert. Es wurden Reagenzröhrchen aus Kunststoff verwendet.

Nach der von OHLER angegebenen Umrechnungsformel wurde aus der gestoppten Zeit, die für eine Extinktionsänderung von 0.025 bzw. 0.050 benötigt wurde, die Enzymaktivität berechnet und in internationalen Einheiten (IE) pro 10^{11} Thrombozyten angegeben (OHLER, W. G. A. 1968 (10)).

V. Statistische Untersuchungen.

Bestimmung des Normbereiches bei Gesunden.

Zur Bestimmung der Normalwerte wurde der Mittelwert der Enzymaktivitäten für fünf Variablen (GAPDH, LDH, PK, G-6-PDH und 6-GPDH) bei $n = 14$, für eine Variable (PGK) bei $n = 12$ gesunden Personen errechnet sowie die dazugehörige Standardabweichung. Die gefundenen Mittelwerte plus/minus der dazugehörigen Standardabweichungen (einfache S-Grenze) wurden als Normwertbereiche für gesunde Personen zu Grunde gelegt. Zur Prüfung der Frage, ob sich die Mittelwerte für das kranke von denen des gesunden Kollektivs unterscheiden, wurde ein "Student'scher" t - Test für einzelne Variable durchgeführt. Das Ergebnis ist aus Tabelle 5 im Tabellenanhang ersichtlich.

Diskriminanzanalyse:

Während der t - Test nur die Unterschiede in den Mittelwerten einer Variablen zwischen zwei Kollektiven

prüft, können bei der Diskriminanzanalyse zwei und mehr Variablen zur Trennung der Kollektive benutzt werden und eine Trennfunktion aufgestellt werden. Je mehr Variablen man zur Diskriminanzanalyse heranzieht, desto besser lassen sich meist beide Kollektive trennen. Hierzu sei auch auf Tabelle 6 im Tabellenanhang verwiesen. Bereits für zwei Variable ist die Trennung eindeutig, die beste Trennung wurde hier für die Variablen 1 und 4 erreicht (GAPDH und PGK):

Mahalanobis'scher Abstand:	5.46380224
F - Wert:	15.64634277
Koeffizienten (K) der Diskriminanzfunktion:	
K 1. Variable =	-0.04310394
K 2. Variable =	-0,04014359

Demnach lautet die Trennfunktion (T) für diese Variablen:

$$T = -0.04310394X_1 - 0.04014359X_2$$

oder für den praktischen Gebrauch gerundet:

$$\begin{aligned} T &= -0.04X_1 - 0.04X_2 \\ &= -0.04 (X_1 - X_2) \end{aligned}$$

Praktische Bedeutung:

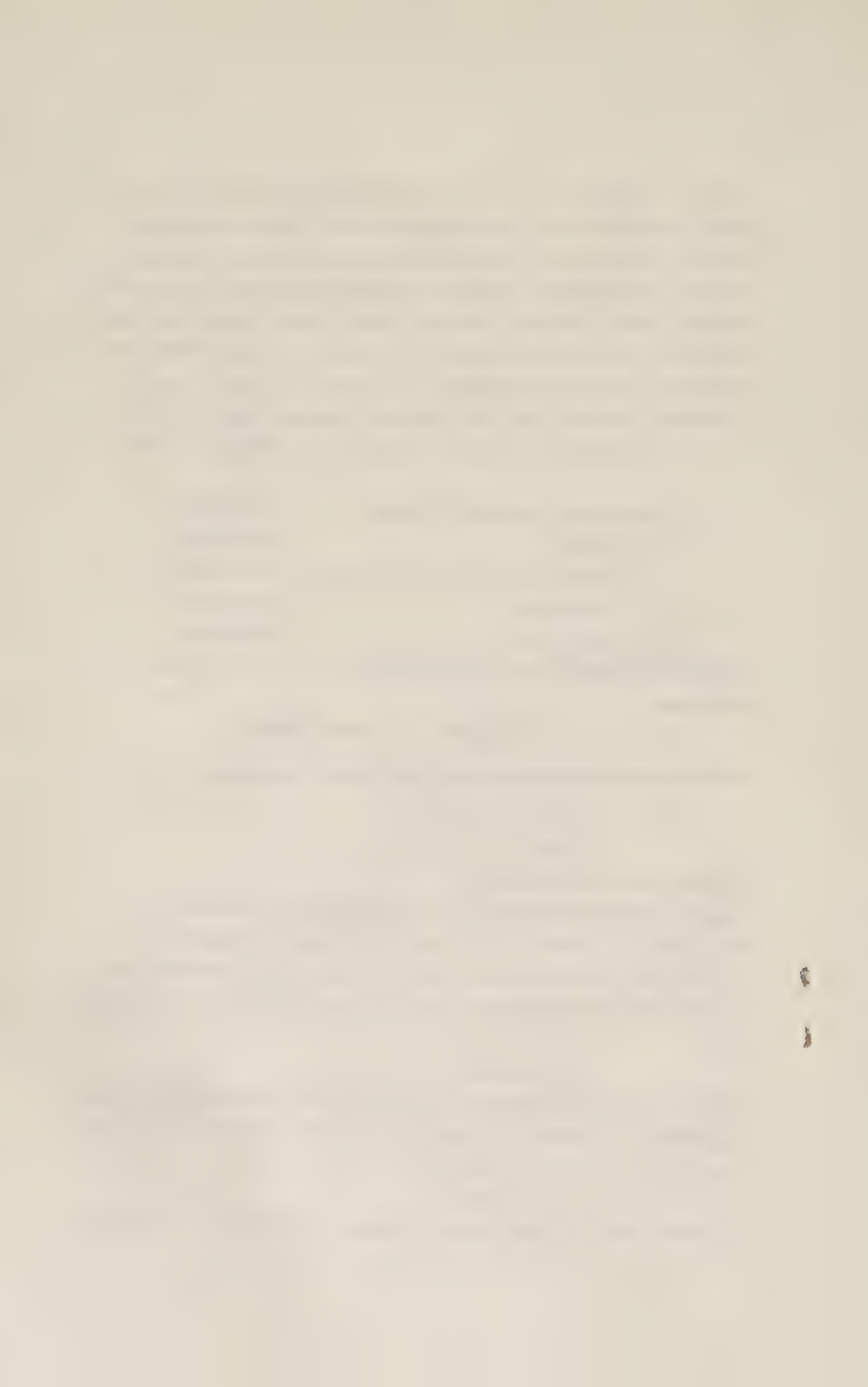
Ergibt die Berechnung der Diskriminanzfunktion, in der die X - Werte für die jeweilig labormäßig ermittelten intrathrombozytären Enzymaktivitäten der betreffenden Variablen stehen, einen Wert von größer als

$$-11.29090148,$$

so kann der betreffende Proband dem kranken Kollektiv zugeordnet werden. Ergibt die Trennfunktion jedoch einen Wert von kleiner als

$$-11.79552652$$

so kann der betreffende Proband als gesund angesehen



werden. Probanden, deren Trennfunktion einen Wert ergibt, der zwischen -11.29090148 und -11.79552652 liegt, dürften auf Grund der labormäßig ermittelten Daten bezüglich der beiden Variablen 1 und 4 nicht eindeutig dem gesunden oder kranken Kollektiv zuzuordnen sein.

VI. Ergebnisse.

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Patienten mit einer Thrombasthenie GLANZMANN - NAEGELI und dreizehn Patienten mit einer Thrombozytopathie im Sinne des VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndromes untersucht. Dies ergab ein Kollektiv von 15 thrombozytopathiekranken Personen, das statistisch ausgewertet wurde. Die Ergebnisse der Enzymaktivitätsuntersuchung sind in Tabelle 3 zusammengefaßt. Die intrathrombozytären Enzymaktivitäten gerinnungsgesunder Personen lagen, wie Tabelle 4 zeigt, in dem schon von Voruntersuchern angegebenen Normbereich (OHLER, W. G. A. 1968 (13), KEHR, S. 1973 (6)).

In den dreizehn Fällen von Thrombozytopathie vom Typ VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom konnte kein Enzymdefekt der intrathrombozytären Enzyme festgestellt werden, ebenso wurde bei den zwei Fällen von Thrombasthenie GLANZMANN - NAEGELI kein Defizit intrathrombozytärer Enzymaktivitäten gesichert. In allen 15 Fällen von Thrombozytopathien ließ sich jedoch eine Steigerung der intrathrombozytären Enzymaktivitäten, im Falle der GAPDH, PGK und 6 - GPDH mit statistischer Signifikanz, gegenüber einem Kollektiv gerinnungsgesunder Personen beobachten.

THE
LIBRARY OF THE
MUSEUM OF NATURAL HISTORY
AND
ZOOLOGY
OF THE
CITY OF LONDON

THE
LIBRARY OF THE
MUSEUM OF NATURAL HISTORY
AND
ZOOLOGY
OF THE
CITY OF LONDON

THE
LIBRARY OF THE
MUSEUM OF NATURAL HISTORY
AND
ZOOLOGY
OF THE
CITY OF LONDON

THE
LIBRARY OF THE
MUSEUM OF NATURAL HISTORY
AND
ZOOLOGY
OF THE
CITY OF LONDON

NN.	Geschl.	GAPDH	LDH	PK	PGK	G6PDH	6GPDH	Diagn.
D. B.	m.	146.5	245.9	146.4	220.5	3.5	4.3	VWJ
B. H.	m.	105.1	235.1	180.5	201.5	11.2	4.1	VWJ
R. S.	f.	120.5	226.8	168.0	402.0	8.2	9.1	VWJ
C. P.	m.	155.0	143.7	104.3	148.8	4.9	4.5	VWJ
H. H.	f.	195.8	232.5	184.4	404.4	6.2	7.7	VWJ
K. F.	m.	100.8	172.1	114.7	185.6	4.4	4.3	GN
E. S.	f.	128.1	156.4	126.9	166.9	4.4	3.8	VWJ
G. B.	m.	158.5	186.9	151.6	178.2	4.2	4.8	VWJ
W. B.	m.	182.6	202.4	174.5	360.5	7.8	6.3	VWJ
W. J.	m.	159.5	198.8	154.5	197.4	9.0	4.1	VWJ
A. S.	f.	95.1	190.2	186.0	216.8	1.2	3.9	VWJ
A. P.	m.	220.9	218.1	125.1	239.6	8.8	6.3	VWJ
M. K.	f.	236.2	245.2	136.8	285.6	5.9	8.8	GN
W. P.	m.	181.9	205.3	162.9	201.3	6.3	6.9	VWJ
H. T.	m.	151.3	176.7	169.7	228.1	3.7	5.9	VWJ

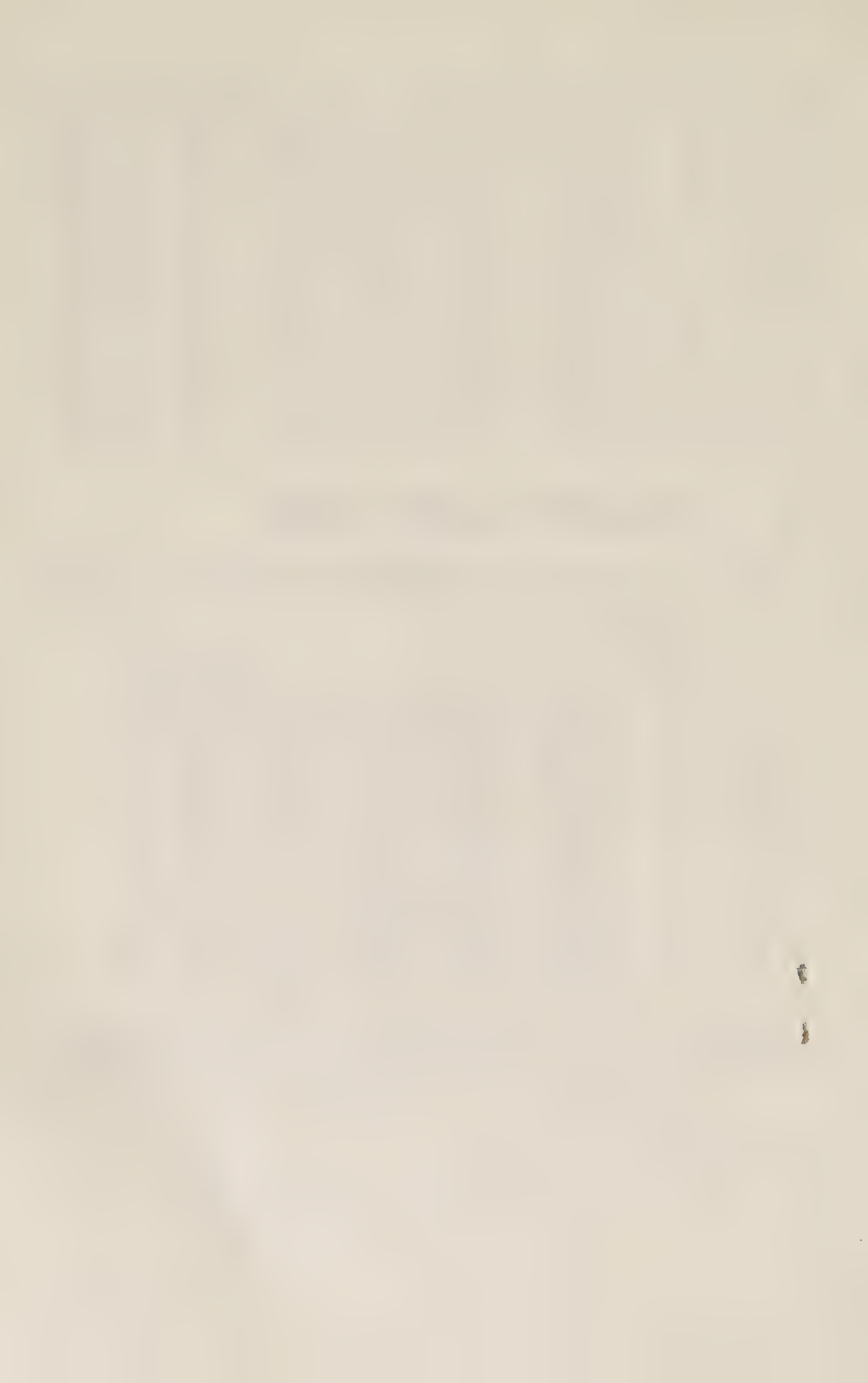
VWJ = VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom

GN = Thrombasthenie GLANZMANN - NÄGELI

Tabelle 3: Intrathrombozytäre Enzymaktivitäten von Thrombozytopathikern. Einheit = IU/ 10^{11} Thrombozyten.

NN.	Geschl.	GAPDH	LDH	PK	PGK	G6PDH	6GPDH
Ch.W.	m.	104.8	143.6	102.0	471.0	6.4	2.8
A. K.	f.	78.5	163.8	88.8	125.7	4.1	3.1
J. L.	m.	63.5	224.8	104.0	147.1	5.3	2.3
Ch.W.	f.	39.8	173.3	151.1	173.5	12.8	4.6
Cl.W.	m.	102.9	177.0	159.0	325.7	7.2	3.2
H. K.	f.	107.4	158.0	109.7	134.5	3.8	4.1
W. W.	m.	56.6	182.4	143.3	128.9	6.3	3.2
N. H.	m.	95.2	169.8	165.0	143.2	4.4	4.1
D. K.	m.	62.8	203.3	154.7	176.0	3.4	2.2
H. G.	m.	101.3	215.1	144.8	111.1	3.2	2.7
N. F.	m.	101.7	247.7	185.3	170.3	5.6	5.3
S. K.	m.	89.3	189.0	139.7	169.6	4.6	3.6
KH.M.	m.	99.8	185.4	185.4	108.4	4.7	3.8
W. J.	m.	101.2	217.3	163.1	172.6	7.0	3.6

Tabelle 4: Intrathrombozytäre Enzymaktivitäten gerinnungs-gesunder Personen. Einheit = IU/ 10^{11} Thrombozyten.

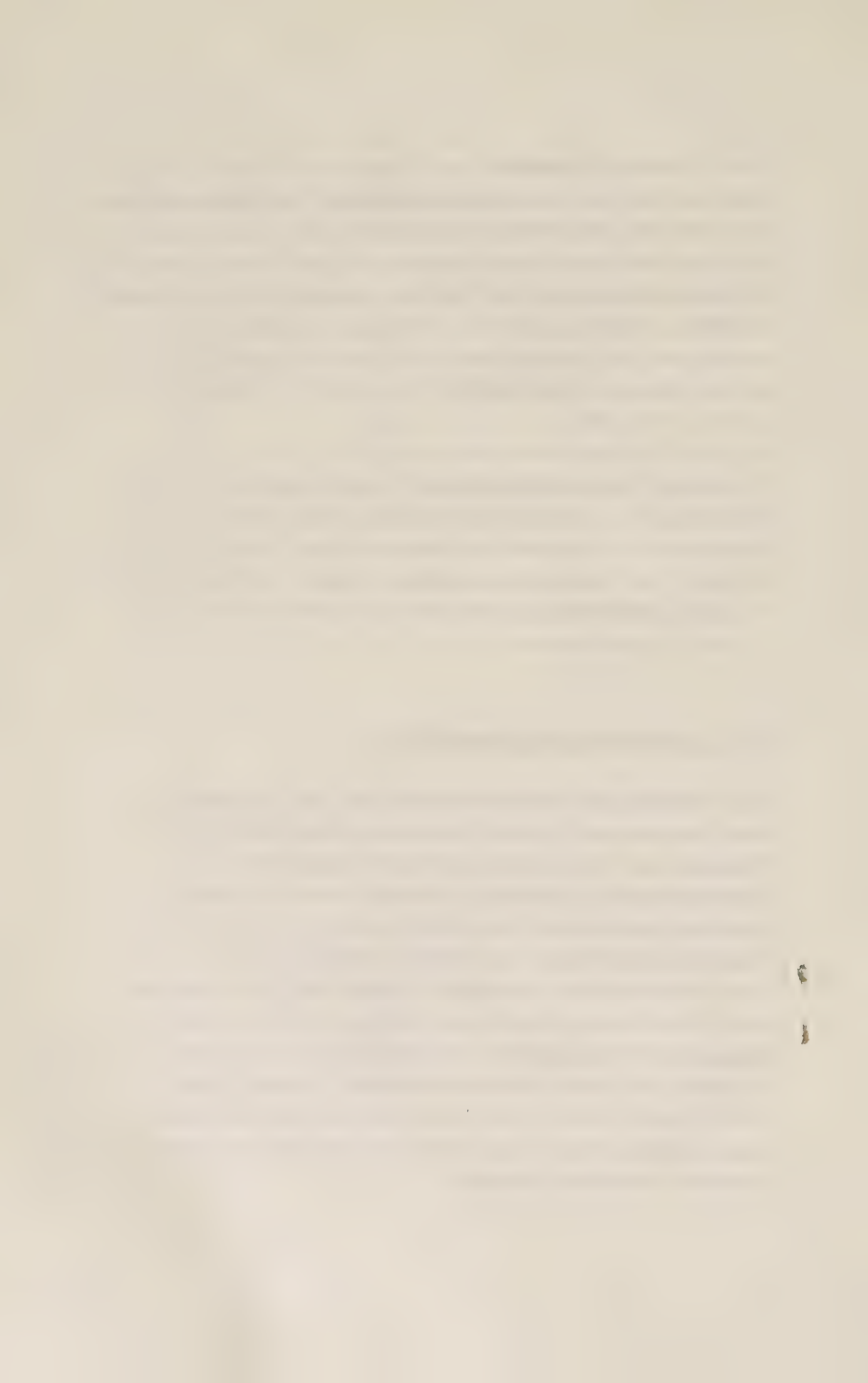


Eine Trennung Gesunder von Kranken auf Grund der Beurteilung der intrathrombozytären Enzymaktivitäten ist möglich und statistisch durch die Diskriminanzanalyse belegbar. Die Sicherheit der Trennung steht in Korrelation mit der Breite des beurteilten Enzymmusters. Optimal wird die Trennung durch die Beurteilung der intrathrombozytären Enzymaktivitäten in der Reihenfolge GAPDH, PGK, LDH, 6 - GPDH, PK und G - 6 - PDH.

In fünf Fällen wurde unabhängig von der Klassifizierung "gerinnungsgesund - gerinnungskrank" eine Erhöhung der intrathrombozytären PGK - Aktivitäten festgestellt, die teilweise weit über dem einfachen S- Wert der Standardabweichung lagen. Bei der statistischen Prüfverfahrenberechnung wurden diese Fälle jedoch ausgeklammert.

VII. Diskussion der Ergebnisse.

Als wesentliche Voraussetzung bei der Beurteilung der Ergebnisse ist die Reproduzierbarkeit der Methode zur intrathrombozytären Enzymaktivitätsbestimmung bei Gesunden und Thrombozytopathiekranken anzusehen. Es wurde nach dem Plasmasubtraktionsverfahren von OHLER (OHLER, 1968 (10) in der Modifikation nach KEHR (KEHR 1973 (6)) gearbeitet. Die dabei gefundenen Enzymaktivitäten und Enzymverteilungsmuster befanden sich in Übereinstimmung mit den Erstbeschreibern (OHLER, 1968 (10), KEHR, 1973 (6)). Somit dürfte die Methode hinsichtlich ihrer qualitativen Aussage als verwertbar angesehen werden.

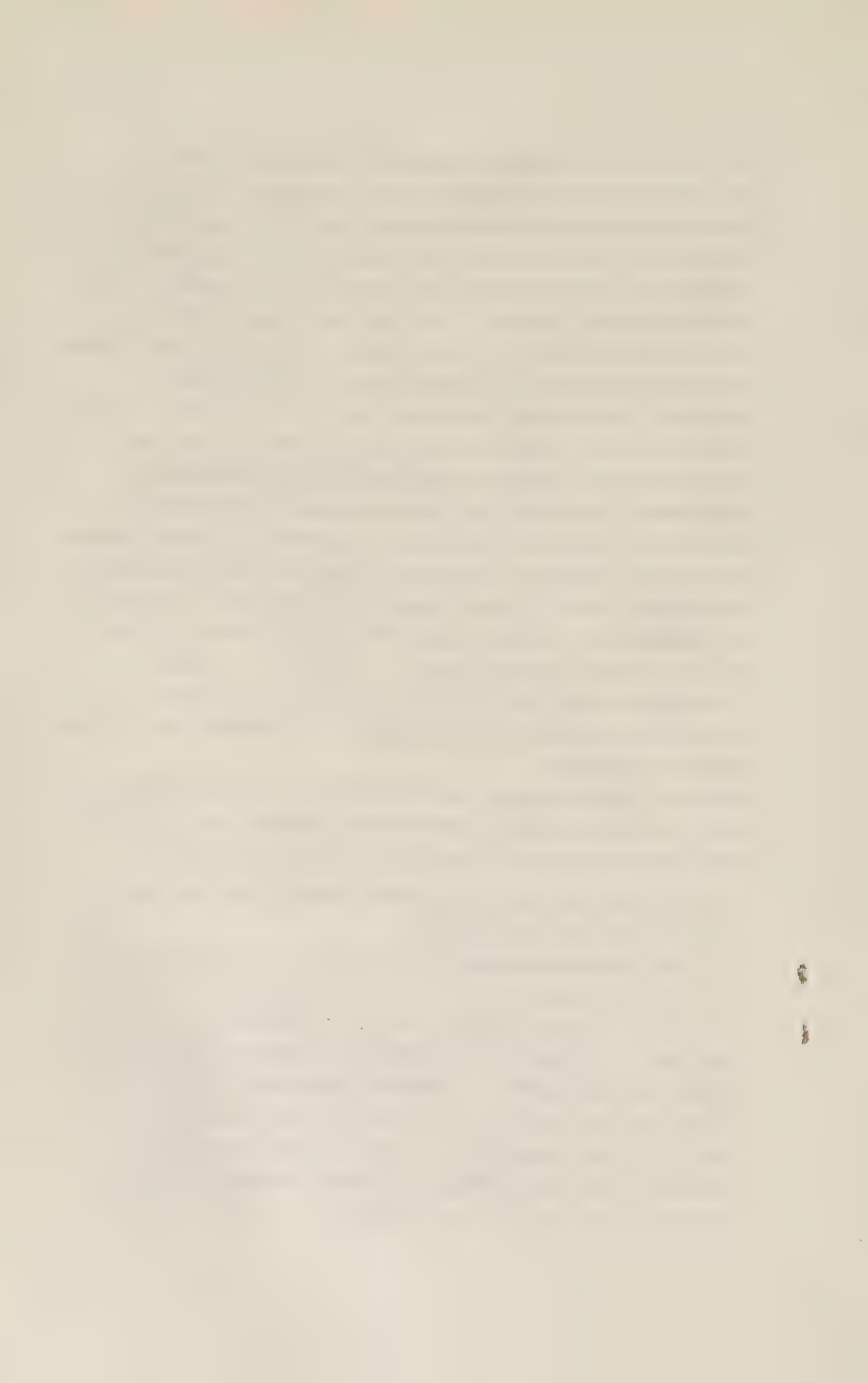


Das hier zur Verfügung stehende Krankenkollektiv teilt sich in zwei Gruppen von Patienten. Die eine Gruppe setzte sich aus Kranken, die an einer Thrombozytopathie im Sinne der Thrombasthenie GLANZMANN - NAEGELI litten zusammen. Es konnten hier zwei Patienten untersucht werden. Die zweite Gruppe wurde von Patienten gebildet, die an einer thrombozytopathischen Gerinnungsstörung im Sinne eines V. WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndromes erkrankt waren. Von dieser Gruppe kamen dreizehn Personen zur Untersuchung. Aus der Literatur ist bekannt, daß bei der Thrombasthenie GLANZMANN - NAEGELI das pathologische Substrat der Erkrankung als eine Störung der glycolytischen Energiegewinnung innerhalb des thrombozytären Stoffwechsels diskutiert wird. Neben anderen Komponenten der VON WILLEBRAND - JÜRGENS'schen Erkrankung wird die Kausalität einer Thrombozyten - Faktor - 3 - Freisetzungsstörung auch hier in einem pathologisch ablaufenden Kohlehydratstoffwechsel innerhalb des Thrombozyten vermutet.

Bei der Untersuchung der beiden Patienten mit GLANZMANN - NAEGELI'scher Erkrankung konnten in vorliegender Arbeit folgende Ergebnisse gesichert werden:

- 1.) Ein Enzymdefekt der GAPDH bestand bei den untersuchten Fällen nicht.
- 2.) Ein Pyruvatkinasemangel lag in den untersuchten Fällen nicht vor.

Eine Aktivitätsminderung um 20 - 30% bei der GAPDH und um 18 - 35% bei der PK bei Thrombasthenikern im Sinne von GLANZMANN - NAEGELI gegenüber Gerinnungsgesunden war nämlich 1967 von K. BLUM (BLUM, K. 1967 (2)) als wahrscheinliches pathologisches Substrat der Erkrankung angesehen worden. Ähnlich äußerte sich auch früher WALLER für die von ihm



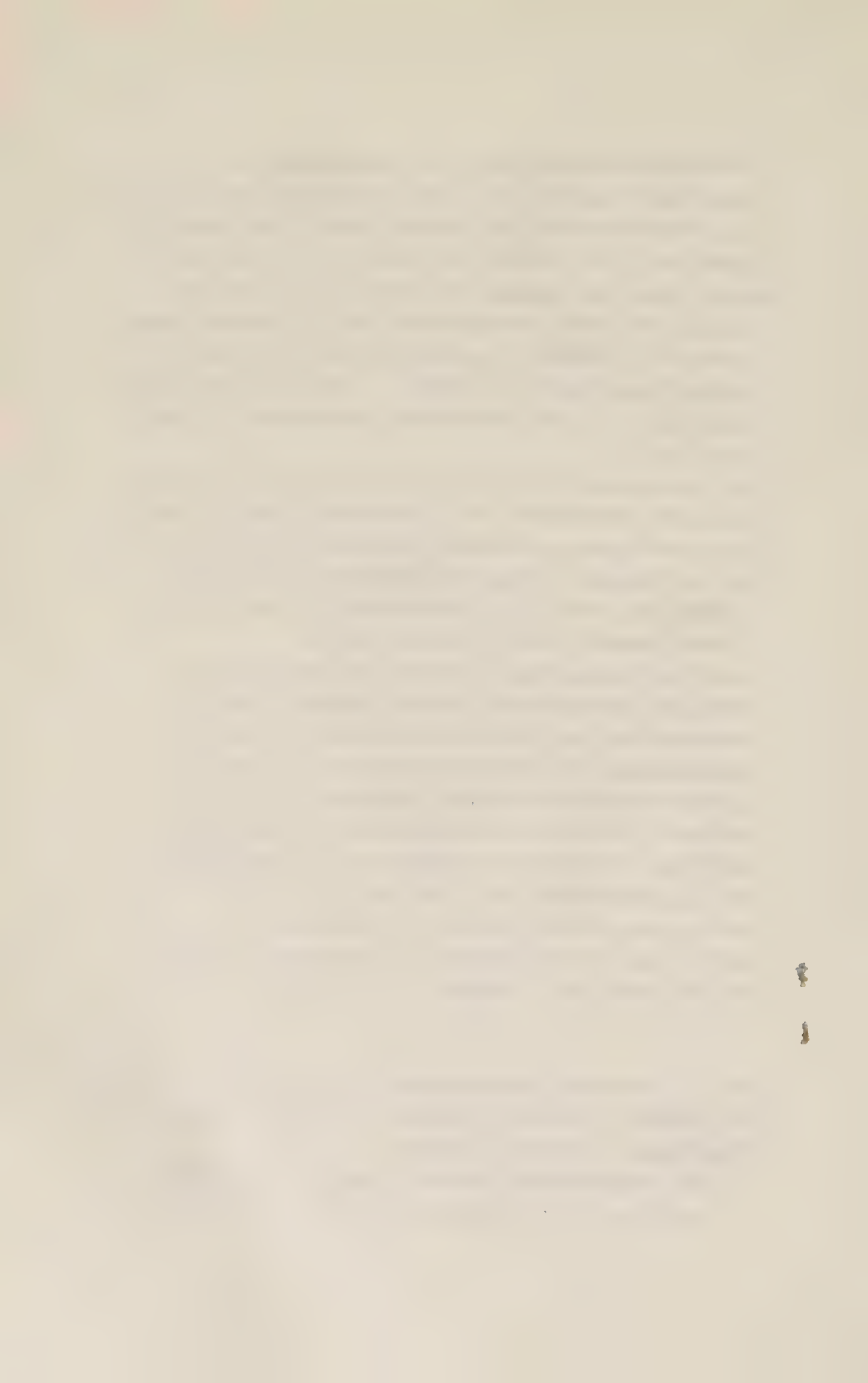
getroffene Unterteilung der Thrombasthenie in einen Typ I und Typ II. Dabei geht der Typ I mit einer Verminderung der GAPDH - Aktivität einher (WALLER, H. D., GROSS, R. 1964 (19)). Dementgegen steht der Befund von OHLER, nach dem nur in zwei von zehn untersuchten Fällen Thrombasthenie GLANZMANN - NAEGELI ein Enzymdefekt bestand. In beiden Fällen war die GAPDH - , in einem der beiden Fälle auch die PK - Aktivität vermindert (OHLER 1970 (15)).

Die Wahrscheinlichkeit, bei nur zwei zur Verfügung stehenden Patienten - die Erkrankung zählt innerhalb der thrombozytogenen Hämostasestörungen zu den selteneren - einen Enzymdefekt wie von BLUM (BLUM, K., 1967 (2)) beschrieben nachzuweisen, dürfte demnach relativ gering sein.

Dies dürfte auch der Ansicht von LÖHR (LÖHR, 1968 (8)) entsprechen, wonach Enzymdefekte in Thrombozyten von Thrombasthenikern weit weniger häufig sind, als zunächst angenommen wurde. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Thrombasthenien dürften am ehesten dem von WALLER und GROSS beschriebenen Thrombasthenie - GLANZMANN - Typ II zuzuordnen sein, der sich klinisch und gerinnungsanalytisch nicht vom Thrombasthenie - GLANZMANN - Typ I unterscheidet, jedoch keinen Enzymdefekt aufweist. (WALLER, H. D., GROSS, R. 1964 (19)).

Für die dreizehn untersuchten Fälle von VON - WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom konnten folgende Ergebnisse gesichert werden:

- 1.) Ein Enzymdefekt konnte in keinem der untersuchten Fälle festgestellt werden.



- 2.) Mit statistisch gesicherter Signifikanz lagen die intrathrombozytären Aktivitäten der GAPDH, PGK und G - 6 PDH bei den Gerinnungskranken höher als bei den Gesunden.
- 3.) Die intrathrombozytären Enzymaktivitäten der übrigen gemessenen Enzyme lagen ebenfalls bei den Kranken höher als bei Gerinnungsgesunden.

Die hier gefundenen Ergebnisse würden sich auch mit den Feststellungen von WALLER, GROSS und LÖHR decken, die in eigenen Untersuchungen bereits 1964 keinen Enzymdefekt oder Störungen im Verteilungsmuster intrathrombozytärer Enzyme bei Thrombozytopathikern vom VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Typ finden konnten (WALLER, H. D., GROSS, R., 1964 (19)). Die gegenteilige Feststellung, nämlich eine etwas gesteigerte intrathrombozytäre Enzymaktivität bei VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Thrombozytopathien, vermutlich auf einer etwas höheren Stoffwechselaktivität erkrankter Plättchen beruhend, wurde 1968 von OHLER gemacht (OHLER, 1968 (10)).

Die Deutung der Enzymaktivitätserhöhung scheint darin zu liegen, daß es sich bei diesen Thrombozytopathien um hyperregeneratorische Erkrankungen handelt (OHLER, W. G. A. 1975 (16)). Wie aus einer anderen Arbeit des gleichen Autors (OHLER 1969 (14)) bekannt ist, kann die Deutung der Enzymaktivitätserhöhung bei hyperregeneratorischen Thrombozytenerkrankungen neben der Wahrscheinlichkeit, daß jugendliche Thrombozyten einen hohen Zellstoffwechsel haben, auch noch auf folgende Weise erfolgen:

Da als Bezugssystem zur Angabe der intrathrombozytären Enzymaktivitäten die Thrombozytenzahl benutzt wird, können erhöhte intrathrombozytäre Enzymaktivi-



täten auch bei einer Vergrößerung des Zellvolumens gefunden werden, wie dies z. B. bei der schon in der Einleitung erwähnten polyphylen Reifungsstörung vom Typ MAY - HEGGLIN der Fall ist. Aus tierexperimentellen Befunden ist bekannt, daß jugendliche Thrombozyten auch ein größeres Zellvolumen als normale Plättchen haben, so daß hierdurch die Enzymaktivitätserhöhungen erklärt werden können.

Bei der Aktivitätsbestimmung der intrathrombozytären PGK war auffällig, daß sowohl bei Gesunden als auch bei Thrombozytopathikern, hier allerdings nur bei denen vom VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Typ, in einzelnen Fällen eine extreme Aktivitätserhöhung gemessen wurde. Dies traf auf zwei Fälle im gesunden und drei Fälle im kranken Kollektiv zu. Hier muß zur Diskussion gestellt werden, ob dieses Meßergebnis methodisch- oder probandenbedingt ist.

Eine methodisch bedingte Erhöhung der Aktivitäten könnte an folgenden Stellen des Verfahrens eintreten:

- 1.) Bei der Bestimmung und Berechnung des Bezugssystems.
- 2.) Bei der Herstellung des Thrombolyrates.
- 3.) Beim Einwiegen der Testansätze.
- 4.) Bei der photometrischen Messung.
- 5.) Durch Benutzung mangelhaft gereinigter Küvetten, Pipetten und Reagenzgläser.

Hierzu müssen jedoch folgende Überlegungen angestellt werden: Die Enzymaktivitäten wurden jeweils für einen Patienten an einem Tag bestimmt. Die Bestimmungen erfolgten immer in einem Arbeitsgang. Die Messungen wurden stets in der gleichen Reihen-



folge vorgenommen. Von der Entnahme des Blutes am Patienten oder Probanden bis zum Abschluß der Untersuchung vergingen durchschnittlich sieben Stunden, so daß gesagt werden kann, daß die Aktivitäten immer in fast gleichem Abstand vom Zeitpunkt der Blutentnahme bestimmt wurden. Es wurde jeweils nur gut gereinigtes und präpariertes Pipetten-, Küvetten- und Reagenzglasmaterial verwendet. Gegen Fehler bei der Bestimmung des Bezugssystems spricht die Tatsache, daß auffällige Erhöhung der Aktivität nur im Falle der PGK auftrat, alle anderen Enzymaktivitäten aber unauffällig waren, wobei die zur Berechnung des Bezugssystems zu Grunde gelegte Anzahl der Thrombozyten im TRP für alle übrigen Enzyme die gleiche war, da alle aus einem einzigen Thrombolysat bestimmt wurden. Der Argumentation, daß bei falscher Bezugnahme möglicherweise eine zwar normale PGK - Aktivität, aber eine Aktivitätsminderung der übrigen Enzyme gefunden worden wäre, kann entgegengehalten werden, daß die extreme Aktivitätssteigerung der PGK ja auch bei dem gesunden Kollektiv in zwei Fällen vorlag. Eine Störung der photometrischen Messung durch Schwankung der Energieversorgung des Gerätes wäre zwar denkbar, würde aber doch keine hinreichende Erklärung für die massive Aktivitätserhöhung einzig bei der PGK sein.

Eine probandenbedingte Aktivitätserhöhung könnte folgende Grundlagen haben:

- 1.) Exogene Einflüsse.
- 2.) Endogene Konstellation.

Als exogene Einflüsse könnten physikalische oder chemisch - pharmakologische Einwirkungen in Frage kommen, die hier aber nicht näher definiert werden

THE FIRST OF THESE TWO METHODS IS THE MOST COMMONLY USED, AND IS THE MOST ACCURATE. IT CONSISTS IN TAKING A SERIES OF READINGS AT REGULAR INTERVALS, AND AVERAGING THEM.

THE SECOND METHOD IS THE MOST CONVENIENT, AND IS THE MOST ACCURATE. IT CONSISTS IN TAKING A SINGLE READING AT THE END OF THE OBSERVATION, AND AVERAGING IT WITH THE OTHER READINGS.

THE THIRD METHOD IS THE MOST CONVENIENT, AND IS THE MOST ACCURATE. IT CONSISTS IN TAKING A SINGLE READING AT THE END OF THE OBSERVATION, AND AVERAGING IT WITH THE OTHER READINGS.

THE FOURTH METHOD IS THE MOST CONVENIENT, AND IS THE MOST ACCURATE. IT CONSISTS IN TAKING A SINGLE READING AT THE END OF THE OBSERVATION, AND AVERAGING IT WITH THE OTHER READINGS.

THE FIFTH METHOD IS THE MOST CONVENIENT, AND IS THE MOST ACCURATE. IT CONSISTS IN TAKING A SINGLE READING AT THE END OF THE OBSERVATION, AND AVERAGING IT WITH THE OTHER READINGS.

THE SIXTH METHOD IS THE MOST CONVENIENT, AND IS THE MOST ACCURATE. IT CONSISTS IN TAKING A SINGLE READING AT THE END OF THE OBSERVATION, AND AVERAGING IT WITH THE OTHER READINGS.

THE SEVENTH METHOD IS THE MOST CONVENIENT, AND IS THE MOST ACCURATE. IT CONSISTS IN TAKING A SINGLE READING AT THE END OF THE OBSERVATION, AND AVERAGING IT WITH THE OTHER READINGS.

THE EIGHTH METHOD IS THE MOST CONVENIENT, AND IS THE MOST ACCURATE. IT CONSISTS IN TAKING A SINGLE READING AT THE END OF THE OBSERVATION, AND AVERAGING IT WITH THE OTHER READINGS.

THE NINTH METHOD IS THE MOST CONVENIENT, AND IS THE MOST ACCURATE. IT CONSISTS IN TAKING A SINGLE READING AT THE END OF THE OBSERVATION, AND AVERAGING IT WITH THE OTHER READINGS.

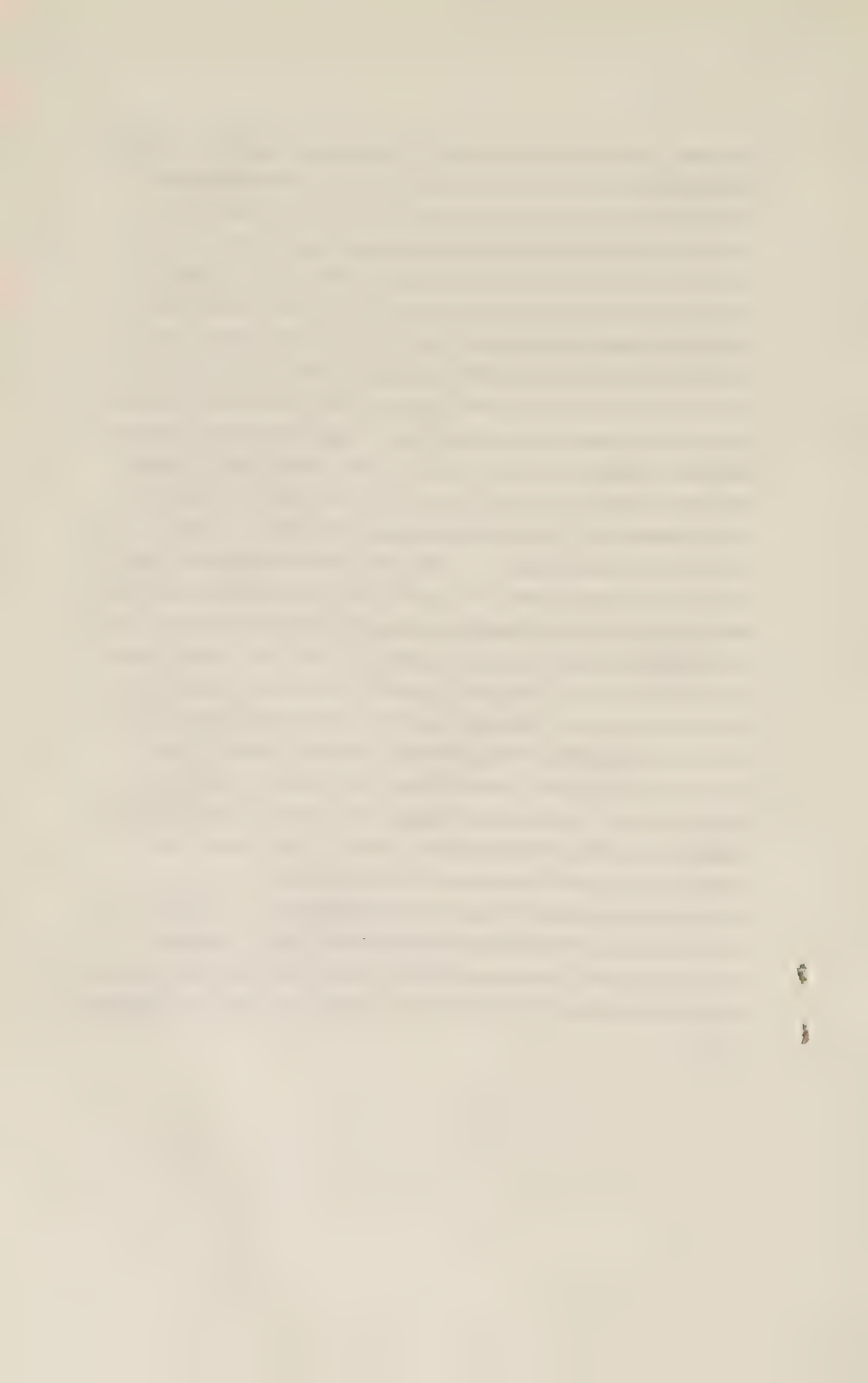
THE TENTH METHOD IS THE MOST CONVENIENT, AND IS THE MOST ACCURATE. IT CONSISTS IN TAKING A SINGLE READING AT THE END OF THE OBSERVATION, AND AVERAGING IT WITH THE OTHER READINGS.

THE ELEVENTH METHOD IS THE MOST CONVENIENT, AND IS THE MOST ACCURATE. IT CONSISTS IN TAKING A SINGLE READING AT THE END OF THE OBSERVATION, AND AVERAGING IT WITH THE OTHER READINGS.

THE TWELFTH METHOD IS THE MOST CONVENIENT, AND IS THE MOST ACCURATE. IT CONSISTS IN TAKING A SINGLE READING AT THE END OF THE OBSERVATION, AND AVERAGING IT WITH THE OTHER READINGS.

können. Zum Gesichtspunkt "Endogene Konstellation" könnte man postulieren, daß es bei verschiedenen Menschen zwei verschiedene Plättchentypen gibt, unabhängig davon, ob gerinnungsgesund oder -krank, nämlich eine Gruppe mit einer PGK - Aktivität innerhalb der bisher beschriebenen Normbereiche, und eine weitere Gruppe mit einer intrathrombozytären PGK - Aktivität oberhalb des einfachen S - Wertes der Standardabweichung. Dies kann jedoch nur eine Hypothese sein, ähnliche Beobachtungen anderer Autoren liegen nicht vor. Abschließend muß gesagt werden, daß eine Erklärung für die Aktivitätssteigerung der intrathrombozytären PGK in fünf Fällen über den einfachen S - Wert der Standardabweichung sowohl bei gesunden als auch gerinnungskranken Personen in der vorliegenden Arbeit nicht gefunden werden konnte. Die Aussage, daß es sich um eine intracelluläre Aktivitätssteigerung handelt, dürfte sich dadurch belegen lassen, daß die Aktivitätserhöhung nur in lysiertem TRP gemessen wurde, nicht aber in dem durch weitere Zentrifugation gewonnenen TFP. Hätte schon vorher im Plasma eine freie PGK - Aktivitätserhöhung vorgelegen, wäre diese durch Zentrifugation nicht zu eliminieren gewesen.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigen somit, daß ein Enzymaktivitätsmangel bei unseren Patienten nicht gefunden wurde, ein Befund, der mit anderen Autoren der letzten Jahre in Übereinstimmung steht.



VIII. Zusammenfassung.

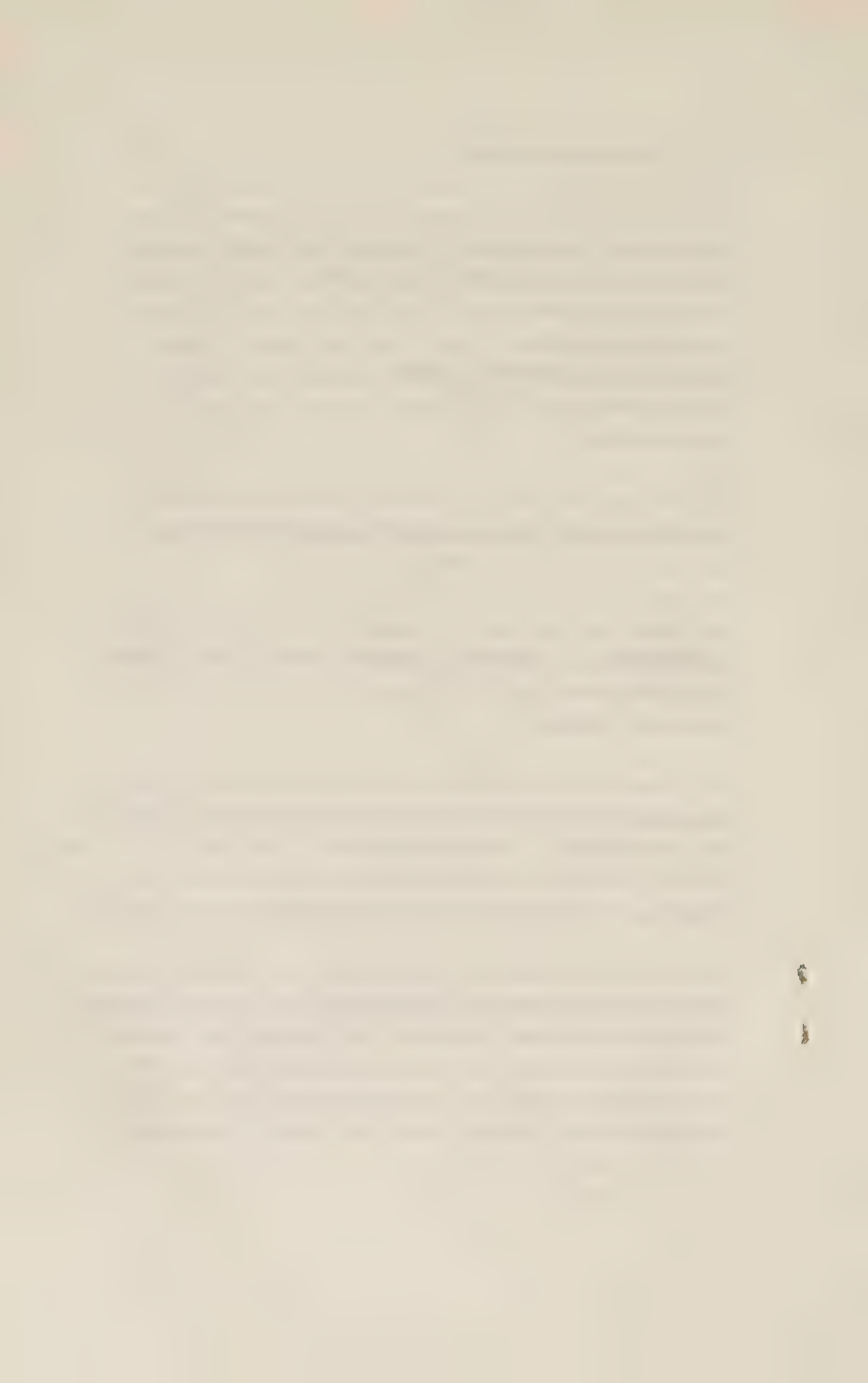
1.) Mit Hilfe des Plasmasubstraktionsverfahrens nach OHLER in der Modifikation nach KEHR wurden intrathrombozytäre Enzymaktivitäten bei 14 Gerinnungsgesunden und 15 Patienten, die an einer Thrombozytopathie, davon zwei an einer Thrombasthenie GLANZMANN - NAEGELI und 13 an einem VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom erkrankt waren, untersucht.

2.) In den Fällen von Thrombasthenie GLANZMANN - NAEGELI konnte kein intrathrombozytärer Enzymdefekt festgestellt werden.

3.) Auch in den hier untersuchten Fällen von VON WILLEBRAND - JÜRGENS - Syndrom konnte kein intrathrombozytärer Aktivitätsverlust der Enzyme nachgewiesen werden.

4.) Die Durchschnittswerte der intrathrombozytären Enzymaktivitäten von Thrombozytopathikern sowohl bei GLANZMANN - NAEGELI'scher als auch bei VON WILLEBRAND - JÜRGENS'scher Erkrankung lagen über den Durchschnittswerten von gerinnungsgesunden Personen.

5.) Als Grund für die intrathrombozytäre Enzymaktivitätserhöhung bei Patienten mit einer Thrombozytopathie wurden eine mit der verkürzten Lebenszeit der Thrombozyten einhergehende erhöhte Stoffwechselaktivität, die aus dem vergrößerten Zellvolumen einer jugendlichen Zellpopulation resultiert, diskutiert.



6.) Eine Trennung der Patienten, die an einer Thrombozytopathie leiden von Gerinnungsgesunden auf Grund der Bestimmung der intrathrombozytären Enzymaktivitäten ist möglich. Dies wurde statistisch durch eine Diskriminanzanalyse belegt. Der Rückschluß, daß eine intrathrombozytäre Enzymaktivitätserhöhung eine Thrombozytopathie bedeutet, ist jedoch unzulässig.

7.) Über eine Erhöhung der intrathrombozytären PGK - Aktivität bei Gesunden wie Kranken in fünf Fällen in der vorliegenden Arbeit konnte keine Klarheit erzielt werden.

Tabellenanhang
=====



Enzym	Gesunde			Kranke			t-Wert	Signifi- kanz
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s		
GAPDH	14	86.06	21.83	15	155.85	42.36	5.52	++
LDH	14	189.32	28.94	15	202.41	31.73	1.16	n. s.
PK	14	142.56	30.63	15	152.42	26.05	0.94	n. s.
PGK	12	146.74	25.20	12	207.52	38.28	4.68	++
G6PDH	14	5.63	2.43	15	5.98	2.62	0.37	n. s.
6GPDH	14	3.47	0.87	15	5.59	1.80	3.99	++

n : Anzahl der Probanden.

++ : Signifikanz auf dem 1% - Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit.

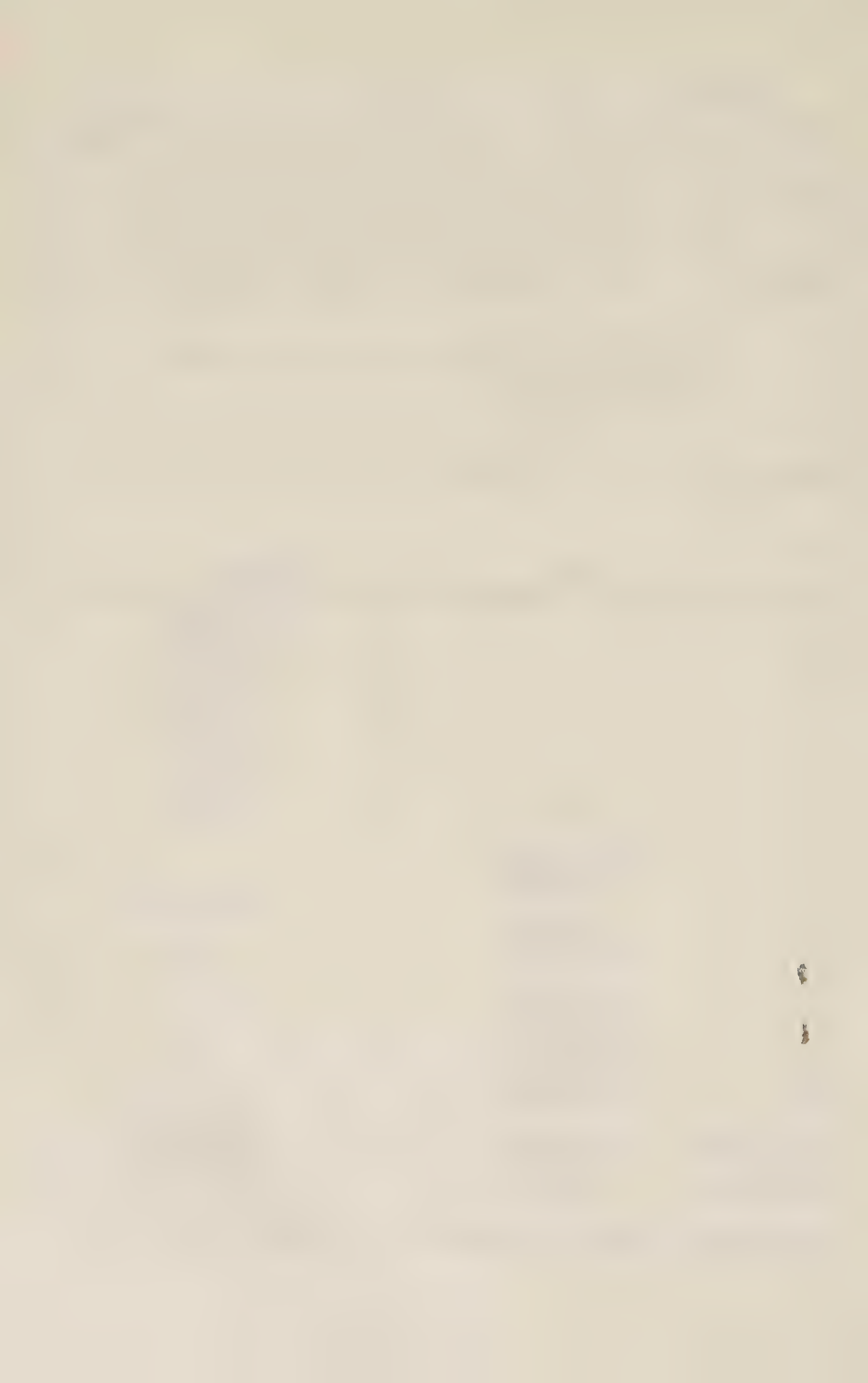
n. s. : nicht signifikant.

Tabelle 5: t - Test. Prüfung der Mittelwerte.

Var. 1

1. Gruppe			2. Gruppe		
Rang	Fallnr.	Wert d. Diskr.Fkt.	Fallnr.	Wert d. Diskr.Fkt.	
1			10	-13.53407108	
2			9	-12.65739332	
3			11	-10.42272451	
4			7	- 9.13922243	
5			6	- 9.08192323	
6			3	- 8.88137603	
7			12	- 8.66936899	
8			1	- 8.39433283	
9			5	- 7.34002754	
10	1	- 6.15393410			
11			2	- 6.02214694	
12	6	- 5.82732866			
13	5	- 5.80440898			
14	9	- 5.79867906			
15			4	- 5.77575938	
16	8	- 5.71846018			
17	3	- 5.45488386			
18			8	- 5.44915394	
19	7	- 5.11681858			
20	10	- 4.49798721			
21	11	- 3.63849921			
22	4	- 3.59838977			
23	2	- 3.24313473			
24	12	- 2.28050817			
Mittelwert		- 4.76108604		- 8.78062492	
Varianz		1.62774681		6.41133098	
Stand.Abw.		1.27583181		2.53206062	

Tabelle 6: Aufbau der Variablen zur Diskriminanzanalyse.

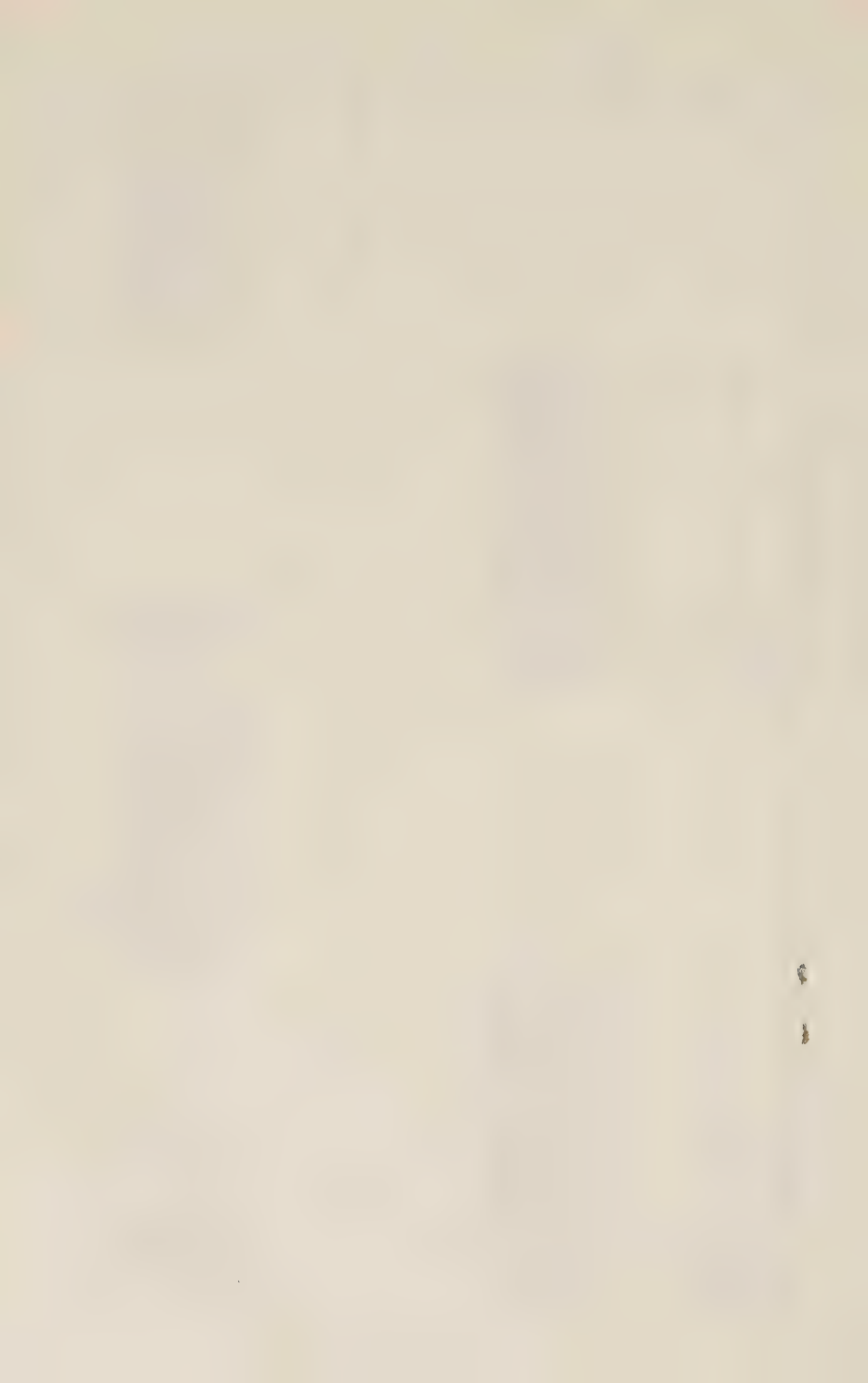


Var. 1 4

1. Gruppe				2. Gruppe			
Rang	Fallnr.	Wert d.	Diskrim.Fkt.	Fallnr.	Wert d.	Diskrim.Fkt.	
1				10	-21.64615836		
2				9	-19.94293487		
3				11	-15.92151022		
4				12	-15.67837780		
5				1	-15.16638765		
6				7	-14.79942201		
7				6	-13.98556123		
8				8	-12.80231394		
9				3	-12.65447602		
10				2	-12.61915646		
11				5	-12.22157898		
12				4	-11.79552652		
13	9	-11.29090148					
14	6	-11.22012320					
15	7	-10.65753385					
16	1	-10.02867528					
17	3	- 9.85205642					
18	4	- 9.77219843					
19	5	- 8.82638134					
20	12	- 8.68044888					
21	8	- 8.65333775					
22	11	- 8.64222156					
23	10	- 8.42970790					
24	2	- 7.61419112					
Mittelwert		- 9.47231477			-14.93611700		
Varianz		1.38674721			9.54085726		
Stand.Abw.		1.17760232			3.08882781		

Var. 1 4 2

1				10	-17.39716167		
2				9	-16.36990559		
3				12	-13.16592482		
4				11	-11.24074561		
5				7	-10.24074561		
6				3	- 9.70988943		
7				6	- 9.52785156		
8				8	- 8.97932905		
9				5	- 8.97673393		
10				1	- 8.62849257		
11				4	- 8.10148619		
12				2	- 5.94782760		
13	1	- 5.68274653					
14	7	- 5.53221716					
15	3	- 5.05328235					
16	9	- 4.75475650					
17	12	- 4.30504886					
18	4	- 3.92811627					
19	10	- 3.38737912					
20	6	- 2.95672825					
21	8	- 2.03152783					
22	2	- 1.54720267					
23	11	- 0.80255236					
24	5	- 0.66227295					
Mittelwert		- 3.38698590			-10.68858426		
Varianz		3.19691674			11.40627997		
Stand.Abw.		1.78799238			3.37731846		

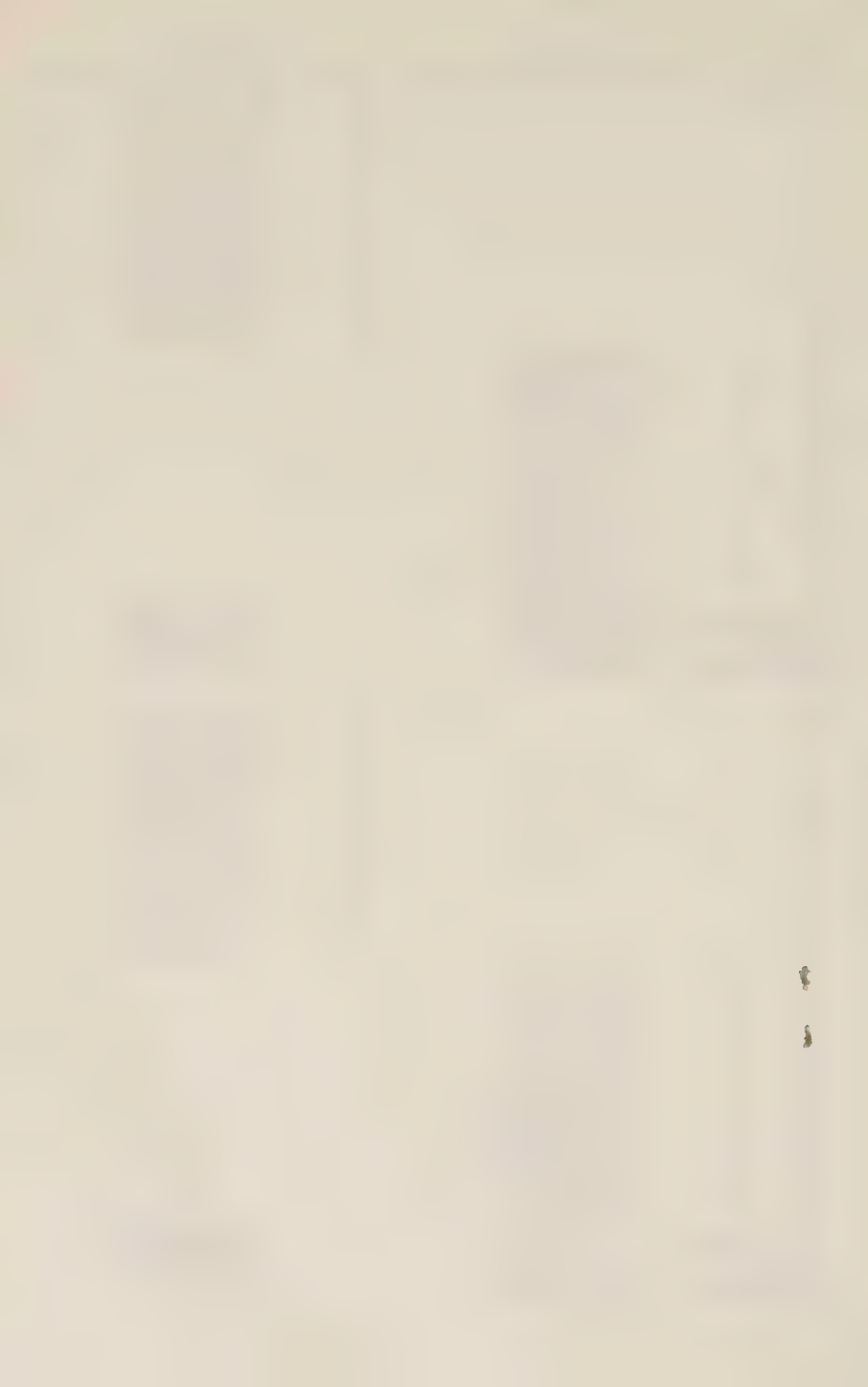


Var. 1 4 2 6

1. Gruppe			2. Gruppe		
Rang	Fallnr.	Wert d. Diskrim.Fkt.	Fallnr.	Wert d. Diskrim.Fkt.	
1			9	-18.77531802	
2			10	-16.60127128	
3			12	-13.34731174	
4			7	-12.50443865	
5			3	-10.36176383	
6			5	-10.24285671	
7			1	-10.20031700	
8			6	-10.14686119	
9			8	-10.00674422	
10			11	- 9.61522145	
11			4	- 7.93577917	
12			2	- 5.94742821	
13	7	- 5.42571385			
14	4	- 5.24424538			
15	9	- 4.79732288			
16	1	- 4.70006730			
17	3	- 3.75438911			
18	10	- 2.71505310			
19	12	- 1.09326723			
20	11	- 0.81339570			
21	5	- 0.35980301			
22	8	- 0.13074221			
23	2	- 0.20795403			
24	6	- 0.29420878			
Mittelwert		- 2.37765308			-11.30710929
Varianz		5.25516018			12.60375224
Stand.Abw.		2.29241361			3.55017673

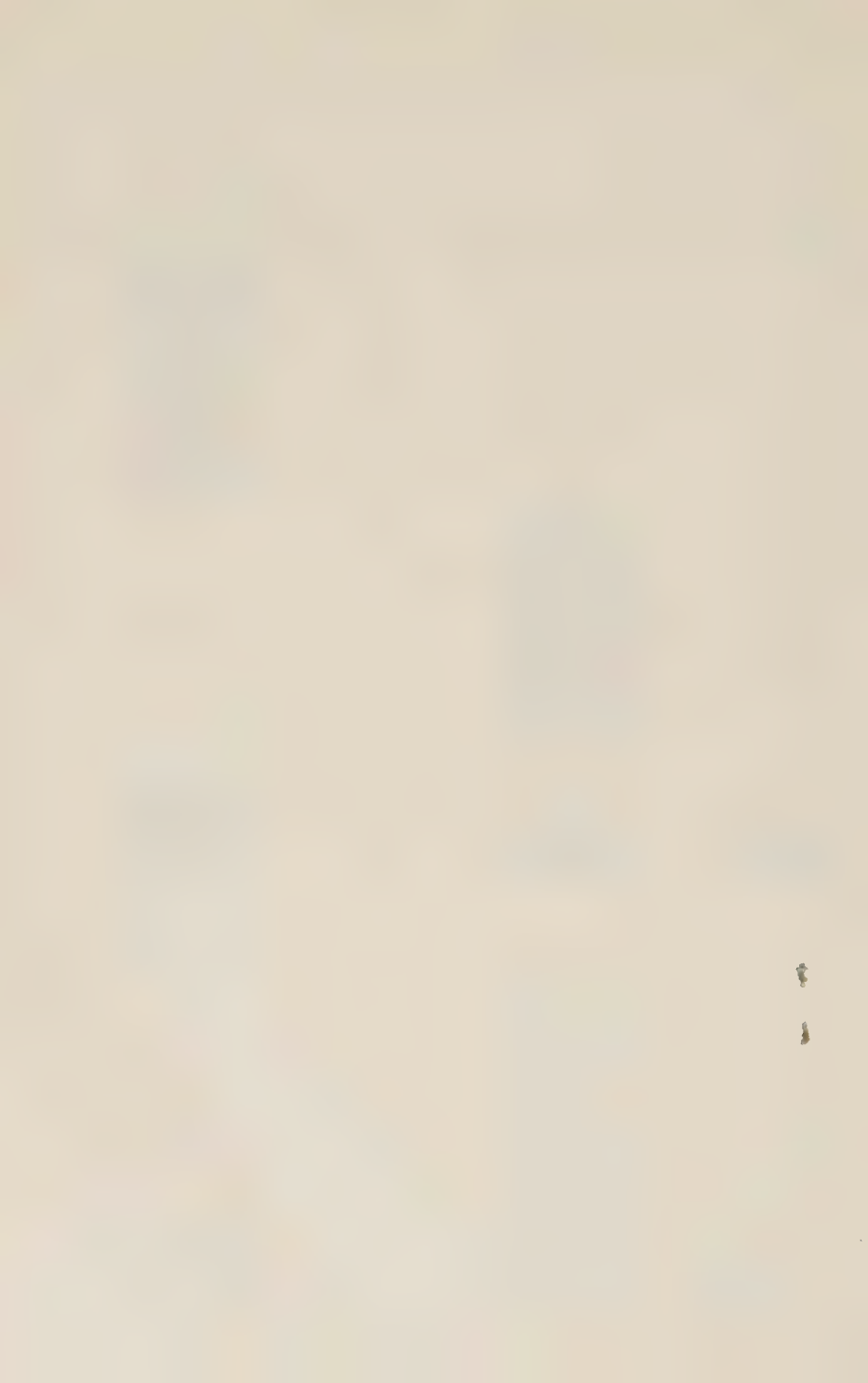
Var. 1 4 2 6 3

1			9	-21.78744586
2			10	-19.03300698
3			12	-17.57663034
4			7	-16.47424310
5			8	-14.46814662
6			6	-13.84355754
7			5	-13.43771670
8			11	-13.09871086
9			3	-13.00795779
10			1	-13.00389007
11			4	- 9.98457059
12			2	- 9.50634619
13	4	- 8.37246649		
14	7	- 8.09313845		
15	9	- 8.01655997		
16	3	- 7.37996406		
17	1	- 6.71531045		
18	8	- 4.22680692		
19	10	- 3.82331798		
20	12	- 3.36588450		
21	5	- 3.00642576		
22	6	- 2.60257687		
23	2	- 2.17684455		
24	11	- 1.67283216		
Mittelwert		- 4.95434401		-14.60185189
Varianz		6.54883137		12.74618439
Stand.Abw.		2.55905846		3.57017988



Var. 1 4 2 6 3 5

1. Gruppe			2. Gruppe		
Rang	Fallnr.	Wert d. Diskrim.Fkt.	Fallnr.	Wert d. Diskrim.Fkt.	
1			9	-22.36995890	
2			10	-19.08605814	
3			12	-17.59225366	
4			7	-17.17256177	
5			8	-14.24757113	
6			6	-14.01869293	
7			5	-13.67471094	
8			11	-13.31996068	
9			3	-13.31989220	
10			1	-13.00145375	
11			2	-10.20809119	
12			4	-10.04667772	
13	4	- 8.39880316			
14	9	- 8.36447975			
15	7	- 8.20009879			
16	3	- 7.49644523			
17	1	- 6.79193356			
18	8	- 4.41249176			
19	12	- 4.07087183			
20	10	- 3.91103963			
21	5	- 3.07103936			
22	6	- 2.61076765			
23	2	- 2.41466509			
24	11	- 1.81084693			
Mittelwert		- 5.12968514			-14.83815708
Varianz		6.45690553			12.96003835
Stand.Abw.		2.54104418			3.60000533



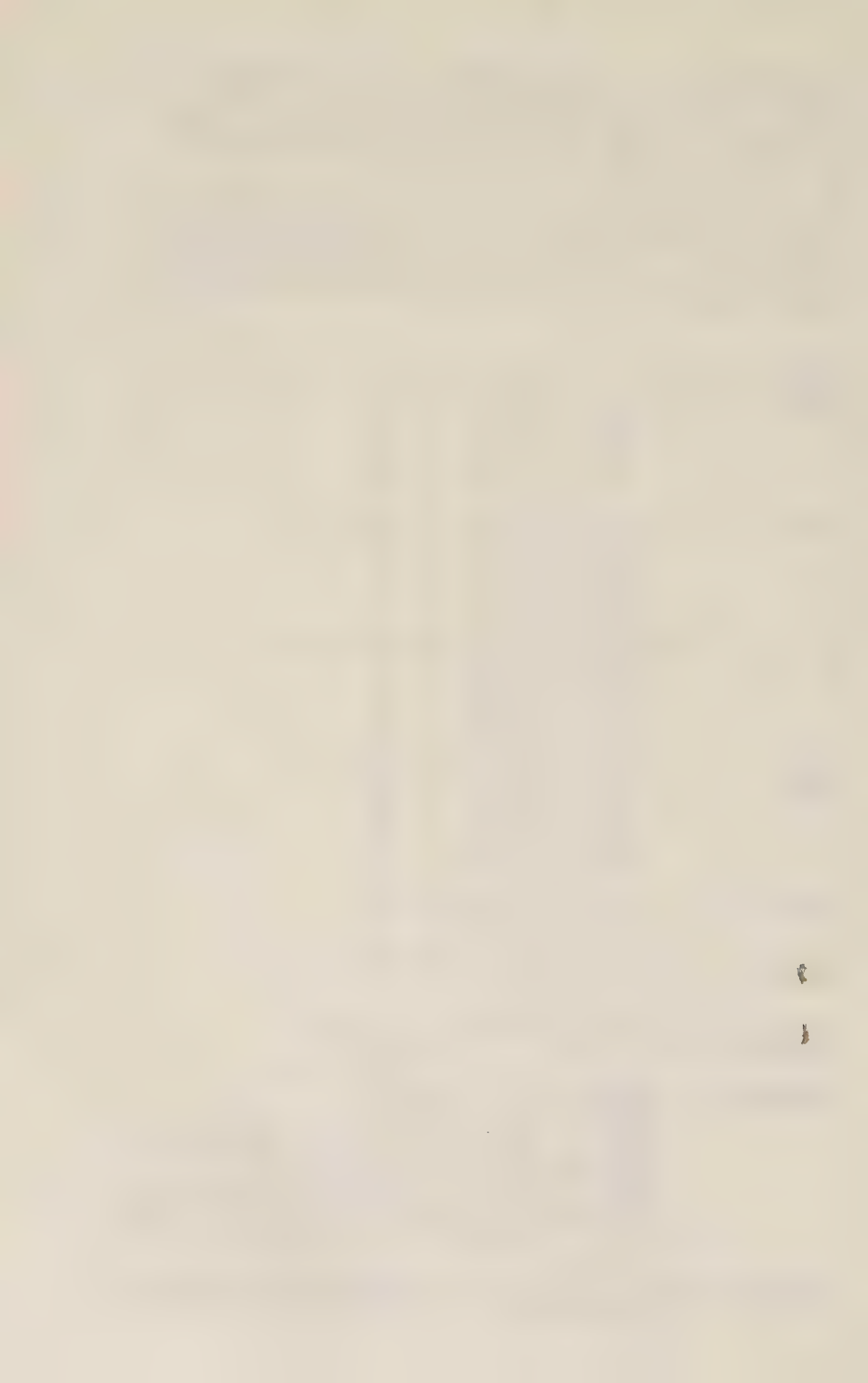
In Tabelle 7 sind die Mittelwerte und die Standardabweichungen der gemessenen Enzymaktivitäten angegeben. Zugleich sind aus Vergleichsgründen die Untersuchungsdaten **OHLER**, **WALLER** und **KEHR** angegeben (**KEHR**, S. 1973 (6), **WALLER**, H. D. und **GROSS**, R. in **OHLER**, W. G. A. 1968 (13) und 1968 (10)). Den eigenen Untersuchungen wurden die selbst gemessenen "Normalwerte" zu Grunde gelegt, wobei die Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch unterschiedliche Methoden erschwert ist. Mit **KEHR**, der die gleiche Untersuchungsmethode angewandt hat, sind die Übereinstimmungen eindeutig (**KEHR**, S. 1973 (6)).

Enzym	Autor	$\bar{x}$	s	n
GAPDH	a	78.1	+12.2	15
	b	143.5	+20.1	15
	c	89.2	+23.0	10
	d	81.7	+20.7	10
	e	86.1	+21.8	14
LDH	a	97.1	+18.6	15
	b	173.5	+19.0	15
	c	172.2	+31.3	10
	d	175.3	+32.9	10
	e	189.3	+28.9	14
PK	a	59.6	+17.5	15
	b	165.0	+14.0	15
	c	136.2	+23.3	10
	d	142.6	+29.2	10
	e	142.6	+30.6	14
PGK	a	92.0	+10.1	15
	b	133.0	+19.5	15
	c	138.3	+33.3	10
	d	154.7	+54.7	10
	e	146.7	+25.2	14
G6PDH	b	9.5	+ 4.3	15
	e	5.6	+ 2.4	14
6GPDH	b	3.5	+ 1.1	15
	e	3.5	+ 0.9	14

Maßeinheit jeweils IU/ 10^{11} Thrombozyten

- Autoren: a **WALLER**, H. D. und **GROSS**, R. in **OHLER**, W. G. A. 1968 (13).
b **OHLER**, W. G. A. 1968 (10) und (13).
c **KEHR**, S. 1973 (6): Messungen mit Hilfe des Plasmasubstraktionsverfahrens.
d **KEHR**, S. 1973 (6): Messungen mit Hilfe des modifizierten Plasmasubstraktionsverfahrens.
e Eigene Messungen mit Hilfe des modifizierten Plasmasubstraktionsverfahrens.

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichung gemessener Enzymaktivitäten und Vergleich mit anderen Autoren.

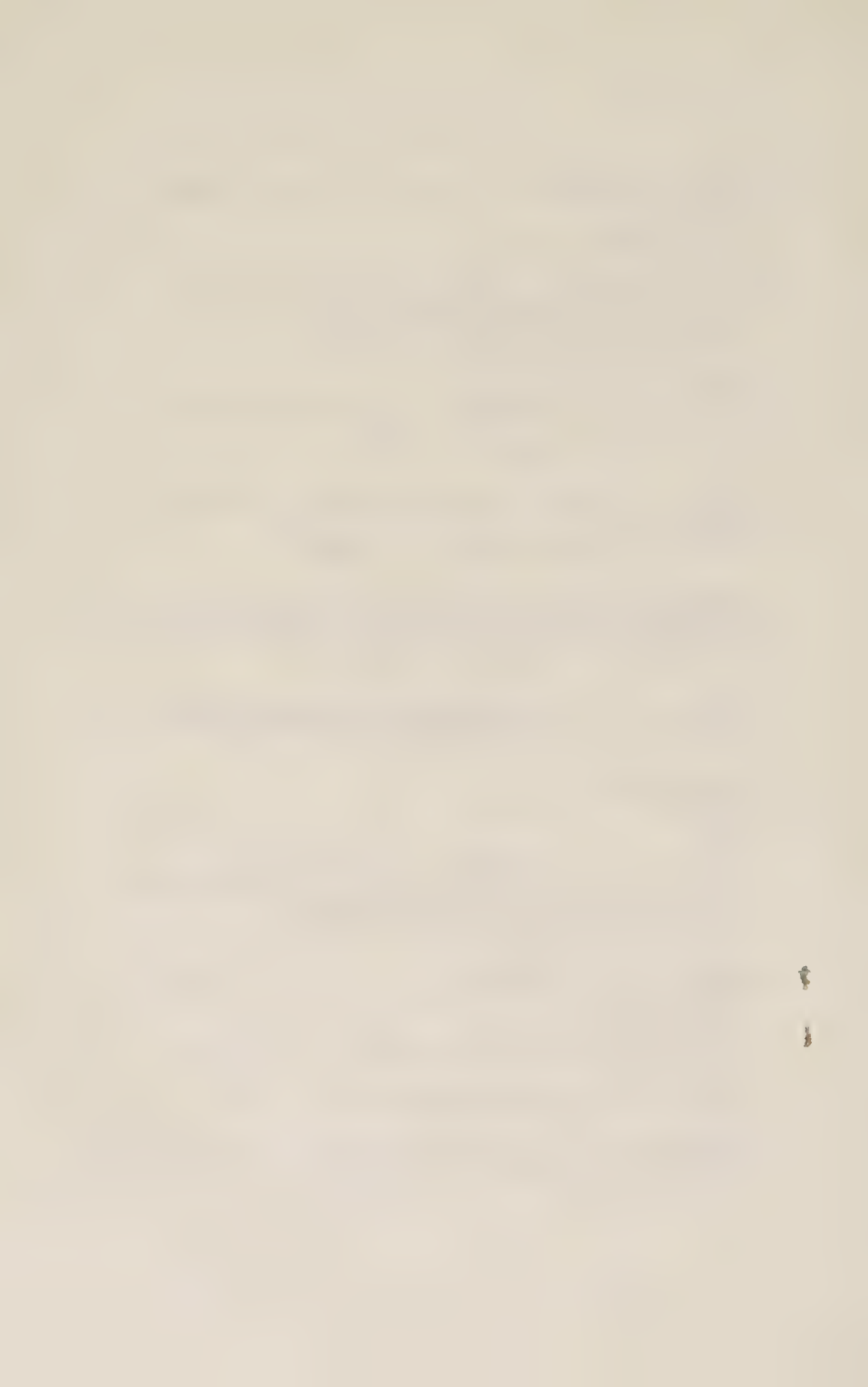


Literaturverzeichnis.

- 1 BERGMEYER, H. U.:
Methoden der Enzymatischen Analyse
Weinheim 1962
- 2 BLUM, K. U.:
Thrombasthenie Glanzmann -
ein biochemisch definiertes Krankheitsbild.
Med. Klinik 62, 1189 (1967)
- 3 DOCUMENTA GEIGY:
Wissenschaftliche Tabellen.
6. Aufl., Basel 1960
- 4 GLANZMANN, E.:
Hereditäre hämorrhagische Thrombasthenie.
Jb. Kinderheilkunde, 38, 113, (1918)
- 5 GROSS, R. und Mitarbeiter:
Originalien über die Natur der Thrombasthenie.
Klin. Wschr. 38, 193 (1960)
- 6 KEHR, S.:
Methodische Untersuchungen zur Bestimmung intra-
thrombozytärer Enzyme des Kohlehydratstoffwechsels
mit Hilfe des Plasmasubstraktionsverfahrens.
Med. Diss. 1973, Mainz.
7. KOLLER, S.:
Neue graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer
Zahlen.
Darmstadt, 1969.
- 8 LÖHR, G. W.:
Stoffwechsel und Membranpermeabilität der Erythrozyten
und Thrombozyten.
Stuttgart 1968.
- 9 MARX, R., JEAN, G.:
Zur Pathogenese der VON WILLEBRAND - JÜRGENS -
SYNDROME.
Klin. Wschr. 42, 491, (1964)
- 10 OHLER, W. G. A.:
Die Klinische Bedeutung der intrathrombozytären Enzyme
des Kohlehydratstoffwechsels.
Habilitationsschrift, Mainz, 1967.



- 11 OHLER, W. G. A.:
Leitfaden der Blutstillungs- und Blutgerinnungs-
störungen.
Baden - Baden, 1975.
- 12 OHLER, W. G. A.:
Die Verwendung thrombozytenreichen Plasmas zur
Bestimmung intrathrombozytärer Enzyme.
Therapiewoche 18, 47, 2115, (1968).
- 13 OHLER, W. G. A.:
Ergebnisse und Bedeutung von Enzymbestimmungen an
Thrombozyten.
Klin. Wschr. 14, 46, 737, (1968).
- 14 OHLER, W. G. A.:
Intrathrombozytäre Enzymbestimmungen bei Thrombo-
zytopenien.
Fortschr. d. Med. 8, 87, 317, (1969).
- 15 OHLER, W. G. A.:
Intrathrombozytärer Pyruvatkinase- und Glycerinaldehyd-3-
Phosphatdehydrogenasemangel bei Thrombasthenie.
Therapiewoche 7, 20, 293, (1970).
- 16 OHLER, W. G. A.:
Blutungen bei thrombozytären Gerinnungsstörungen.
Diagnostik 8, 7, 259, (1975).
- 17 OSTLER AMES, B.:
Statistics in research.
1969.
- 18 SCHÄFER, K. H., LANDBECK, G., FISCHER, K.:
Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der thrombozytär
bedingten hämorrhagischen Diathesen.
Deutsche med. Wschr. 85, 781, (1960).
- 19 WALLER, H. D., GROSS, R.:
Genetische Enzymdefekte als Ursachen von Thrombo-
zytopathien.
Verh. Kongress Medizin,
fortgesetzt unter dem Titel Verh. d. Deutschen
Gesellschaft
Innere Medizin. Kongresse. 70, 476, (1964)
- 20 WEBER, E.:
Grundriß der biologischen Statistik.
Stuttgart 1967.



Lebenslauf.

Am 22. Januar 1947 wurde ich, Hans Christoph Weber, als erster von vier Söhnen des Arztes Dr. med. Ernst Weber und seiner Frau Leone Weber, geborener Kotheimer, in Worms geboren.

Die Volksschule besuchte ich von 1953 bis 1957 in Bockum - Hövel bei Hamm in Westfalen. Ab Ostern 1957 besuchte ich das humanistische Gymnasium in Hamm, wechselte im Juni 1957 auf das Ludwig - Georgs - Gymnasium in Darmstadt über, wo ich im Februar 1966 die Reifeprüfung bestand. Im Sommersemester 1966 war ich an der Johannes Gutenberg - Universität in Mainz als Student der Naturwissenschaften eingeschrieben. Von Oktober 1966 bis Ende September 1968 leistete ich meinen Wehrdienst als Sanitäter bei der Bundeswehr ab.

Zum Wintersemester 1968 erhielt ich die Zulassung zum Medizinstudium an der Johannes Gutenberg - Universität, wo ich ein Jahr später das Vorphysikum und im Frühjahr 1971 das Physikum bestand.

Das klinische Studium begann ich, ebenfalls in Mainz, im Sommersemester 1971. Im Juni 1974 bestand ich das Staatsexamen in Mainz.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich in der Allgemeinpraxis meines Vaters in Goddelau, in der ersten Medizinischen Klinik und Poliklinik und der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Johannes - Gutenberg - Universität Mainz ab. Zur Zeit arbeite ich als Assistenzarzt in der Chirurgischen Abteilung des DRK - Alice - Krankenhauses in Mainz. Ich beabsichtige Arzt für Allgemeinmedizin zu werden.

Seit dem 28. Dezember 1973 bin ich mit Anneliese Barbara Weber - KnöB, geborener KnöB, verheiratet.



Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med.
W. G. A. Ohler für die Überlassung des Themas
sowie die freundliche Betreuung während der
Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Dipl. Phys. Hahn
für ihren fachlichen Beistand bei der statisti-
schen Auswertung.

Das Dokument ist ein Brief, in dem
V. d. A. über die Bedeutung der
neue die wissenschaftliche Bedeutung der
Beschreibung der verschiedenen Arten.

Bezüglich der Art von dem Herrn
V. d. A. ist es ein Brief, in dem
das neue wissenschaftliche Verfahren bei der
Beschreibung der verschiedenen Arten.

